

# PERSPECTIVAS EM HEMATOLOGIA

23-25 Fevereiro 2023

Porto Palácio Hotel

## LIVRO DE RESUMOS

Organização



Agência Oficial



Patrocínio Institucional

SERVIÇO HEMATOLOGIA CLÍNICA



Patrocínios Científicos



**SPH** SOCIEDADE  
PORTUGUESA  
DE HEMATOLOGIA

The background features several large, overlapping shapes. At the top right, there is a light teal shape with vertical white lines. At the bottom left, there is a dark blue shape with vertical white lines. At the bottom center, there is a yellow shape. At the bottom right, there is a light teal shape with white circles. Scattered throughout are several red circles, some of which are partially overlapping the other shapes.

# COMUNICAÇÕES ORAIS

**CO04** | TRATAMENTO DO SÍNDROME DE SÉZARY COM MOGAMULIZUMAB: DA EFICÁCIA À AUTOIMUNIDADE

**CO08** | FAILURE OF BONE MARROW ERYTHROPOIESIS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA IS DRIVEN BY LOSS OF ERYTHROBLASTIC ISLANDS

**CO09** | VALOR PROGNÓSTICO DE VARIANTES ESTRUTURAIS DO MYC IDENTIFICADAS POR FISH NO MIELOMA MÚLTIPLO NA RECAÍDA APÓS TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS DE SANGUE PERIFÉRICO

**CO17** | OUTCOME NA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA CORE-BINDING FACTOR E SEUS DESAFIOS NA APRESENTAÇÃO COM SARCOMAS MIELÓIDES OU MUTAÇÃO DO KIT

**CO20** | COMPARISON OF THE SECOND REVISION OF INTERNATIONAL STAGING SYSTEM AND OLDER STAGING SYSTEMS IN A SINGLE CENTER'S NEWLY DIAGNOSED TRANSPLANT-ELIGIBLE MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

CO04

### TRATAMENTO DO SÍNDROME DE SÉZARY COM MOGAMULIZUMAB: DA EFICÁCIA À AUTOIMUNIDADE

*Bianca Castro<sup>(1)</sup>; Rita Peixeiro<sup>(1)</sup>; Renata Cabral<sup>(1)</sup>; Iolanda Fernandes<sup>(1)</sup>; Cláudia Casais<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DO PORTO E.P.E.

**Introdução:** O Síndrome Sézary é uma doença rara e com poucas opções terapêuticas eficazes. O mogamulizumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CCR4, recentemente aprovado na Europa para tratamento de Síndrome de Sezary refratário a pelo menos 1 linha terapêutica prévia. Os eventos adversos mais comuns incluem rash cutâneo, reações infusionais e risco acrescido de doença do enxerto versus hospedeiro aguda (DECH).

**Objectivo:** Descrição de caso clínico de síndrome de Sezary com anemia hemolítica auto-imune (AHA) associada a mogamulizumab seguido na Consulta multidisciplinar de Linfomas Cutâneos e Mastocitose (CMLC)

**Material e métodos:** Revisão retrospectiva do processo clínico

**Resultados:** Homem, 55 anos, referenciado à CMCL em Junho/2016 com história de 4 anos de eritrodermia descamativa, sem resposta a acitretina e fototerapia. Na primeira avaliação apresentava-se com eritrodermia (2/4), queratodermia palmo-plantar, prurido intenso (10/10); rarefação capilar e distrofia ungueal e adenopatias axilares bilaterais. O diagnóstico de síndrome de Sézary foi baseado na imunofenotipagem dos linfócitos do sangue periférico (SP): linfócitos T com fenótipo anormal CD4+, CD2+, CD3+, CD4+, CD7+ (intensidade fraca), ausência de expressão de CD26, CD27+, CD28+, CD279+, CD52+(94% dos linfócitos TCD4, 64% dos linfócitos T e 24% dos leucócitos, perfazendo um total de 1882/mm<sup>3</sup>) e na identificação do rearranjo clonal do gene que codifica para a cadeia  $\gamma$  do receptor de células T (TCRG) na pele e SP. Ao diagnóstico, apresentava-se em estadio IVA1 (T4, Nx, M0, B2), segundo o TNMB MF/SS. Foi tratado em primeira linha com alemtuzumab, alcançando remissão completa. Recaiu 27 meses após final do tratamento com agravamento do prurido (8/10) e aumento das células de Sézary no SP. Repetiu tratamento com alemtuzumab, atingindo nova remissão completa, com duração de 16 meses. Após este período apresenta recrudescência da eritrodermia (3/4) e do prurido (9/10), tendo iniciado tratamento com mogamulizumab em Abril/2021. Após o 1º ciclo de tratamento, encontrava-se em resposta completa cutânea: prurido 0/10, eritema 0/4 e sem deteção de células de Sézary no SP. Ao 5º ciclo de tratamento, documenta-se trombocitopenia de novo, com progressão para pancitopenia, que motivou interrupção do tratamento. Da investigação, concluída etiologia imune das citopenias, com predomínio da AHA mediada por Ac quentes com teste anti-globulina direto positivo (IgG e complemento), tendo sido medicado com corticoterapia e imunoglobulina endovenosa, com recuperação lenta das contagens. O doente não retomou o tratamento e mantém-se em resposta completa, com um follow-up de 15 meses.

**Discussão:** O mogamulizumab ao atuar sobre o CCR4 induz a depleção das células T neoplásicas, mas também das células T reguladoras, favorecendo fenómenos de autoimunidade e DECH grave. Por outro lado, a depleção de células T reguladoras induz ativação de células T citotóxicas, aumentando a imunidade anit-tumoral que poderá justificar a remissão prolongada da doença sem tratamento, no caso descrito.

**Conclusões:** O mogamulizumab tem eficácia em doentes com Síndrome de Sézary muito tratados e induz respostas mais duradoras do que as alterantivas terapêuticas. O mecanismo de acção com depleção das células T reguladoras e ativação de células T citotóxicas favorece a ação antitumoral e pode justificar aumento do risco de fenómenos de auto-imunidade a que devemos estar atentos.

Os autores não apresentam qualquer conflito de interesse a declarar.

CO08

### FAILURE OF BONE MARROW ERYTHROPOIESIS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA IS DRIVEN BY LOSS OF ERYTHROBLASTIC ISLANDS

*Delfim Duarte<sup>(1,2,3,8)</sup> \*, Laura Mosteo<sup>(1)</sup>, #; Lídia Rocha<sup>(1)</sup>, #; Ana Raquel Maceiras<sup>(1)</sup>, &; Bruno Cavadas<sup>(1)</sup>; Carolina Pereira<sup>(1)</sup>; Marta Lopes<sup>(1)</sup>; Sérgio Chacim<sup>(2,3)</sup>; Edwin Hawkins<sup>(4,5)</sup>; Inês Ramos<sup>(2,3)</sup>; José Mário Mariz<sup>(2,3)</sup>; Graça Porto<sup>(1,6,7)</sup>*

(1) INSTITUTO DE INVESTIGAÇÃO E INOVAÇÃO EM SAÚDE (I3S), UNIVERSIDADE DO PORTO, PORTO, PORTUGAL;

(2) DEPT. OF ONCO-HEMATOLOGY, INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA (IPO)-PORTO, PORTUGAL;

(3) PORTO COMPREHENSIVE CANCER CENTER (P.CCC), PORTO, PORTUGAL;

(4) THE WALTER AND ELIZA HALL INSTITUTE OF MEDICAL RESEARCH, MELBOURNE, VIC, 3052, AUSTRALIA;

(5) DEPT. OF MEDICAL BIOLOGY, THE UNIVERSITY OF MELBOURNE, PARKVILLE, VIC, 3010, AUSTRALIA;

(6) DEPT. OF MOLECULAR PATHOLOGY AND IMMUNOLOGY, INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR (ICBAS), UNIVERSIDADE DO PORTO, PORTUGAL;

(7) DEPT. OF HEMATOLOGY, CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO DO PORTO, PORTO, PORTUGAL;

(8) DEPT. OF BIOMEDICINE, UNIT OF BIOCHEMISTRY, FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO (FMUP), PORTUGAL.

# These authors contributed equally to this work & Present address: Wellcome Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, UK.

**Introdução:** Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by blood cytopenias at diagnosis. The loss of non-malignant hematopoiesis in AML is driven in part by induced quiescence of hematopoietic stem cells, scavenging of growth factors, remodeling of the bone marrow (BM) microenvironment and space occupancy. AML patients often present with severe anemia, regardless of the degree of bone marrow infiltration. However, the mechanisms underlying the loss of erythropoiesis in AML are poorly understood.

**Objectivos:** To study the cellular and molecular mechanisms contributing to the loss of BM erythropoiesis in AML.

**Material e métodos:** We used the syngeneic MLL-AF9 AML mouse model, which recapitulates several features of human AML. We also analyzed primary human AML BM samples and used the murine Notch1-drive T-ALL model for comparison. We performed flow cytometry, imaging flow cytometry, quantitative PCR, cell sorting and RNA sequencing, bioinformatic analysis, in vivo drug treatment, and cytokine measurement.

**Resulados:** Using an AML mouse model, we found that erythroblasts are lost early on during disease progression and that erythropoiesis is mostly affected at the proerythroblast and later stages. Through the use of imaging cytometry and EBI enrichment, we show that EBIs are depleted in AML. We also show that phenotypically-defined nurse macrophages are significantly reduced in mice and humans with AML. Transcriptomic analysis of nurse cells isolated from AML mice did not show changes in EBI-related or pro-inflammatory genes. In contrast, survival of nurse cells was impaired. Consistently, we detected a decrease in the pro-survival macrophage factor M-CSF in the BM of AML mice. Treatment of leukemic mice with M-CSF partially rescued nurse cells and BM erythropoiesis, suggesting that EBI units are depleted in AML as a result of loss of M-CSF.

**Discussão:** Here, we show that BM erythropoiesis in AML is specifically impaired at the pro-erythroblast and later stages due to loss of Mø nurse cells and EBIs. We also show that M-CSF administration can partially restore nurse cell numbers and BM erythropoiesis. Previous studies demonstrated the important role of EBIs and nurse cell dysfunction in polycythemia vera, infection and myelodysplasia. We show that EBIs are also affected in AML, thus revealing a new cellular mechanism underlying the loss of non-malignant hematopoiesis in leukemia.

**Conclusão:** We unravel a new mechanism underlying the decay of erythropoiesis in AML and suggest M-CSF as a potential therapy to enhance red blood cell production in these patients.

### CO10

#### VALOR PROGNÓSTICO DE VARIANTES ESTRUTURAIS DO MYC IDENTIFICADAS POR FISH NO MIELOMA MÚLTIPLO NA RECAÍDA APÓS TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS DE SANGUE PERIFÉRICO

*Inês Marques<sup>(1)</sup>; Maria José Soares<sup>(1)</sup>; Aida Barbosa<sup>(1)</sup>; Ian Calderon<sup>(1)</sup>; Marta Henriques<sup>(1)</sup>; Cátia Sol<sup>(1)</sup>; Pedro Baptista<sup>(1)</sup>; André Pardal<sup>(1)</sup>; Pedro Monteiro<sup>(1)</sup>; José Cancela Pires<sup>(1)</sup>; Eliana Aguiar<sup>(1)</sup>; Rui Bergantim<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se pela proliferação neoplásica de plasmócitos produtores de imunoglobulina (Ig) monoclonal na medula óssea (MO). Em fases precoces do MM, são características variantes estruturais (VE) recorrentes de cadeia pesada de Ig e/ou hiperdiploidia, enquanto que o ganho 1q, deleção 17p e VE envolvendo o proto-oncogene MYC surgem no contexto de progressão do MM. Estas alterações genéticas contribuem para a sua heterogeneidade e têm impacto na resposta à terapêutica e prognóstico do MM.

**Objetivo:** Análise do impacto de VE no gene MYC nos doentes com MM.

**Material e Métodos:** Avaliação por fluorescência in situ hybridization (FISH) utilizando sondas break apart para o gene MYC em doentes adultos com diagnóstico de MM, entre 01/2007 e 12/2020, elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e seguidos num hospital terciário. A análise dos dados clínicos e demográficos foi efetuada através do programa IBM SPSS Statistics 26®.

**Resultados:** Foram incluídos 124 doentes [54.8% homens (n=68), 45.2% mulheres (n=56)], com idade mediana ao diagnóstico de 59 anos (37-69). O subtipo mais comum foi IgG/kappa (35.5%, n=44). Ao diagnóstico, os sintomas "CRAB" mais frequentes foram a doença óssea (63.7%, n=79) e a anemia (52.4%, n=65), seguidos por LRA (21.0%, n=26) e hipercalcemia (20.2%, n=25). O revised MM International Staging System (R-ISS) foi determinado em 72.6% (n=90) doentes [I 13.3% (n=12), II 60.0% (n=54), III 26.7% (n=24)]. Ao diagnóstico, a avaliação do gene MYC por FISH revelou ausência de rearranjo em 83.9% (n=104), presença de rearranjo em 10.5% (n=13), aumento do número de cópias em 3.2% (n=4) e deleção do gene MYC em 2.4% (n=3). A análise por regressão logística multivariada não demonstrou associação entre a presença de rearranjo, deleção ou aumento do número de cópias do gene MYC com a presença de anemia, doença óssea, hipercalcemia ou LRA (p=0.227). Adicionalmente, também não foi encontrada associação com outras alterações citogenéticas, nomeadamente t(4;14), t(11;14), t(14;16), ganho 1q, deleção 13p ou 17p (p=0.906). Não foi encontrada associação entre a presença de rearranjo, deleção ou aumento do número de cópias do gene MYC com a resposta à terapêutica de indução.

A recaída após TAPH foi mais frequente nos doentes que apresentavam rearranjo, deleção ou aumento do número de cópias do gene MYC, comparativamente aos doentes sem alterações no gene MYC, sendo este resultado estatisticamente significativo [ $p=0.019$ , Intervalo de confiança (IC) 95% 1.284-16.873]. O tempo estimado até progressão foi de 23 meses nos doentes com alterações citogenéticas no gene MYC (IC 95% 7.661-38.339) e 43 meses nos doentes sem a presença destas alterações (IC 95% 35.603-50.397), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0.001$ ). Adicionalmente, apesar dos doentes que realizaram terapêutica de manutenção após TAPH apresentarem, de forma global, maior tempo até progressão (69 meses, IC 95% 32.031-105.969), os doentes com alterações citogenéticas no gene MYC progredem mais precocemente (39 meses, IC 95% 20.539-57.461), sendo esta diferença estatisticamente significativa ( $p=0.002$ ).

**Discussão:** Apesar das alterações citogenéticas envolvendo o gene MYC, ao diagnóstico, terem já sido associadas a sintomas "CRAB" e a alterações citogenéticas de alto risco no MM, nesta população essa associação não se verificou. No entanto, a sua presença parece contribuir para uma recaída precoce do MM, apesar da manutenção com lenalidomida após TAPH, sugerindo que estes doentes terão um comportamento mais agressivo do MM.

**Conclusão:** Apesar de as alterações citogenéticas envolvendo o gene MYC estarem sobretudo estudadas no contexto de progressão do MM, este estudo demonstra que a sua presença ao diagnóstico poderá ter elevado valor de prognóstico, sendo por isso importante a sua avaliação por FISH no momento do diagnóstico.

### CO10

#### VALOR PROGNÓSTICO DE VARIANTES ESTRUTURAIS DO MYC IDENTIFICADAS POR FISH NO MIELOMA MÚLTIPLO NA RECAÍDA APÓS TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS DE SANGUE PERIFÉRICO

*Inês Marques<sup>(1)</sup>; Maria José Soares<sup>(1)</sup>; Aida Barbosa<sup>(1)</sup>; Ian Calderon<sup>(1)</sup>; Marta Henriques<sup>(1)</sup>; Cátia Sol<sup>(1)</sup>; Pedro Baptista<sup>(1)</sup>; André Pardal<sup>(1)</sup>; Pedro Monteiro<sup>(1)</sup>; José Cancela Pires<sup>(1)</sup>; Eliana Aguiar<sup>(1)</sup>; Rui Bergantim<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se pela proliferação neoplásica de plasmócitos produtores de imunoglobulina (Ig) monoclonal na medula óssea (MO). Em fases precoces do MM, são características variantes estruturais (VE) recorrentes de cadeia pesada de Ig e/ou hiperdiploidia, enquanto que o ganho 1q, deleção 17p e VE envolvendo o proto-oncogene MYC surgem no contexto de progressão do MM. Estas alterações genéticas contribuem para a sua heterogeneidade e têm impacto na resposta à terapêutica e prognóstico do MM.

**Objetivo:** Análise do impacto de VE no gene MYC nos doentes com MM.

**Material e Métodos:** Avaliação por fluorescência in situ hybridization (FISH) utilizando sondas break apart para o gene MYC em doentes adultos com diagnóstico de MM, entre 01/2007 e 12/2020, elegíveis para transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e seguidos num hospital terciário. A análise dos dados clínicos e demográficos foi efetuada através do programa IBM SPSS Statistics 26®.

**Resultados:** Foram incluídos 124 doentes [54.8% homens (n=68), 45.2% mulheres (n=56)], com idade mediana ao diagnóstico de 59 anos (37-69). O subtipo mais comum foi IgG/kappa (35.5%, n=44). Ao diagnóstico, os sintomas "CRAB" mais frequentes foram a doença óssea (63.7%, n=79) e a anemia (52.4%, n=65), seguidos por LRA (21.0%, n=26) e hipercalcemia (20.2%, n=25). O revised MM International Staging System (R-ISS) foi determinado em 72.6% (n=90) doentes [I 13.3% (n=12), II 60.0% (n=54), III 26.7% (n=24)]. Ao diagnóstico, a avaliação do gene MYC por FISH revelou ausência de rearranjo em 83.9% (n=104), presença de rearranjo em 10.5% (n=13), aumento do número de cópias em 3.2% (n=4) e deleção do gene MYC em 2.4% (n=3). A análise por regressão logística multivariada não demonstrou associação entre a presença de rearranjo, deleção ou aumento do número de cópias do gene MYC com a presença de anemia, doença óssea, hipercalcemia ou LRA (p=0.227). Adicionalmente, também não foi encontrada associação com outras alterações citogenéticas, nomeadamente t(4;14), t(11;14), t(14;16), ganho 1q, deleção 13p ou 17p (p=0.906). Não foi encontrada associação entre a presença de rearranjo, deleção ou aumento do número de cópias do gene MYC com a resposta à terapêutica de indução.

### CO17

#### OUTCOME NA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA CORE-BINDING FACTOR E SEUS DESAFIOS NA APRESENTAÇÃO COM SARCOMAS MIELÓIDES OU MUTAÇÃO DO KIT

*André Airosa Pardal<sup>(1)</sup>; Patrícia Rocha Silva<sup>(1)</sup>; Juliana Bastos<sup>(1)</sup>; Eliana Aguiar<sup>(1)</sup>; Maria Luís Amorim<sup>(1)</sup>; Mariana Lopes<sup>(1)</sup>; Maria José Soares<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

Introdução: A leucemia mielóide aguda (LMA) core binding factor (CBF) caracteriza-se pela t(8,21) ou pela inv(16)/t(16/16). É considerada de prognóstico favorável pela European Leukemia Network (ELN), baseado em resultados de doentes tratados com protocolos de quimioterapia intensiva.

No entanto, as leucemias agudas são pautadas por desafios e complicações clínicas que aumentam a complexidade do seu tratamento e que dificultam os desfechos pretendidos. É ainda controverso se a presença concomitante da mutação KIT ou de sarcomas mielóides tem impacto negativo no outcome destes doentes.

Objetivo: Avaliação do impacto da mutação concomitante do KIT e/ou a presença de doença extra-medular (sarcomas mielóides) na obtenção de remissão completa, recaída, sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) de doentes diagnosticados com LMA CBF.

Métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo observacional, de doentes diagnosticados com LMA CBF num serviço de Hematologia Clínica, entre 2008 e 2021, com seguimento até Março de 2022.

SG foi definida como tempo desde o diagnóstico até morte e SLD foi definida como tempo desde a obtenção de remissão completa até à documentação de recaída.

A mutação KIT ao diagnóstico foi pesquisada por sequenciação de Sanger em 35 doentes, e nos doentes diagnosticados a partir de 2015 também por PCR específico de alelo para pesquisa de mutação de D816V. Para análise citogenética, as células de medula óssea foram cultivadas em meio de cultura (RPMI 1640) com soro bovino fetal adicionado e incubadas a 37°C por 24 horas, sem sincronização pelo metotrexato. Foram submetidas a tratamento com colcemid, soluto hipotónico e fixação com metanol. Para a obtenção de bandas G, foi utilizada a tripsina e a coloração de Leishman.

Para análise dos dados clínicos e demográficos foi utilizado o programa SPSS Statistics 26® (IBM).

Resultados: Foram identificados 40 doentes, 21 com t(8;21) [52,5%] e 19 com inv(16)/t(16;16) [47,5%]. 17 doentes eram do sexo feminino [42,5%], sendo que a idade mediana foi de 45,5 anos [25-79 anos]. 18 doentes [45%], tinham doença extra-medular identificada ao diagnóstico (infiltração de massas musculares, adenomegalias ou infiltrações de órgão).

Dos 35 doentes na qual foi pesquisada a mutação KIT, 12 tinham a mutação [35,3%] (n=4 exão 8, n=2 exão 11, n=6 exão 17 (D816V)).

O follow-up mediano foi de 33,5 meses [0 – 147 meses].

A maioria dos doentes (n=36, 90%) foi submetida a quimioterapia intensiva de indução com citarabina e antraciclina – tendo todos estes obtido remissão completa após indução.

10 doentes [25%] recaíram ao longo do estudo e registaram-se 14 mortes [35%].

A sobrevida global (SG) mediana foi de 33,6 meses [0-147] e a sobrevida livre de doença (SLD) mediana de 33,8 meses [2 - 146].

Dos 18 doentes com doença extra-medular, 15 foram submetidos a quimioterapia intensiva, tendo tido remissão completa. Deste grupo, 6 [40%] recaíram ao longo do follow-up. 3 doentes apresentavam massas paravertebrais e também 3 doentes foram submetidos a radioterapia após o diagnóstico. A SG mediana neste subgrupo foi de 32,2 meses e a SLD mediana de 13,0 meses.

Dos 12 doentes em que foi encontrada a mutação do KIT, todos foram submetidos a quimioterapia de indução, obtendo remissão completa. Verificaram-se 3 recaídas ao longo do follow-up [27,2%], um doente morreu por complicação infecciosa durante a indução. Neste subgrupo, a SG mediana foi de 33,5 meses e a SLD mediana foi de 17,0 meses.

Discussão/Conclusão: O presente estudo não identificou diferenças em termos de sobrevida global na presença de sarcomas mielóides ou de mutações do KIT, no entanto, mostra uma tendência para a diminuição de sobrevida livre de doença nestes subgrupos, sobretudo aquando da apresentação com doença extra-medular.

Há dados controversos sobre o papel prognóstico da doença extra-medular, assim como da presença da mutação do KIT no diagnóstico de uma LMA CBF – o painel de experts da ELN nas recomendações de 2022 para LMA afirma que esta mutação na LMA CBF não altera categoria de risco.

A análise realizada apresenta como limitação o reduzido número de doentes em cada subgrupo analisado. É também de referir a ausência de integração de dados de doença residual mensurável, a complementar em estudo futuro.

Para concluir, os resultados da presente análise corroboram o papel prognóstico ainda controverso destas formas de apresentação na LMA CBF, sugerindo, no entanto, que possam associar-se a um risco mais elevado de recidiva. Estudos multi-cêntricos, com uma maior população estudada, são necessários para melhor avaliação deste tema.

### CO20

#### COMPARISON OF THE SECOND REVISION OF INTERNATIONAL STAGING SYSTEM AND OLDER STAGING SYSTEMS IN A SINGLE CENTER'S NEWLY DIAGNOSED TRANSPLANT-ELIGIBLE MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

*Miguel Ângelo Neto<sup>(1)</sup>; André Parda<sup>(1)</sup>; Marta Henriques<sup>(1)</sup>; Pedro Baptista<sup>(1)</sup>; Rui Bergantim<sup>(1)</sup>; Eliana Aguiar<sup>(1)</sup>; Jorge Cancela<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introduction:** The International Staging System (ISS) for Multiple Myeloma was developed as a prognostic tool of overall survival, using simple and widely available biomarkers. Despite being useful and pragmatic, ISS grouped patients with heterogeneous survival rates in same risk categories, providing poor survival discrimination in some patients. Regarding this problem, this system was later revised (R-ISS) to include high risk cytogenetics and DHL elevation in a three-risk group classification of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients. This new approach created more homogenous low-risk and high-risk groups, however, within the intermediate-risk group, which accounted for more than 50% of patients, risk discrimination was poor. A second revision (R2-ISS) was recently developed to overcome this issue. R2-ISS is a four-risk group additive score, assigning a score value to different prognostic markers (ISS II [+1], ISS III [+1,5], del(17p) [+1], high LHD [+1], t(4;14)[+1], 1q+ [+0,5]). According to the sum of the scored values, patients are group as low risk (0), intermediate-low risk (0,5-1), intermediate-high risk (1,5-2,5) or high risk ( $\geq 3$ ). Promising results have been published showing better discrimination of survival in R-ISS II group, however this was studied mainly in populations of clinical trial participants with NDMM, with low representation of frail patients and little deviations from standard of care therapies. Further evaluation is required for widespread use of this tool in clinical practice.

**Objectives:** We aimed to compare staging modifications between R-ISS and R2-ISS in a single center newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma patients and how these changes would have impacted prognostic assessment.

**Methods:** We analyzed multiple myeloma patients, transplanted between January 1st, 2016, and December 31st, 2020, identified through the center's prospective record of transplanted patients, who had any FISH test for high-risk cytogenetics, DHL measurements and ISS staging at diagnosis. These variables were recorded through retrospective analysis of clinical records and lab results. Data was descriptively analyzed defining the proportions of each staging group and the proportions of recategorized patients from R-ISS to R2-ISS (especially those in R-ISS II group); differences in overall survival were assessed using Kaplan-Meier statistics, comparing overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) between the new R2-ISS groups and between R-ISS and R2-ISS groups.

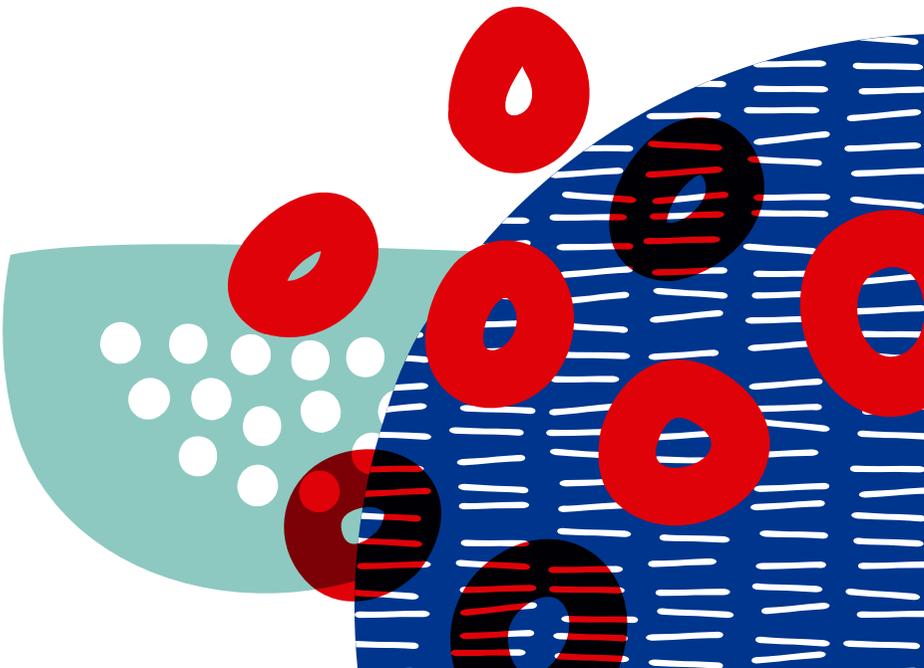
Results: In a sample of 72 transplant-eligible patients, 52,7% female, with median age of 60 years-old (IQR [52;65,5]) and median follow-up of 50 months, 12 patients with NDMM (16,7%) were classified as R2-ISS group I, 20 as group II (27,8%), 29 (40,3%) as group III and 11 as group IV (15,3%), with OS at 5 years of, respectively, 91,7% (I), 93,3% (II), 77,0% (III), 36,4% (IV); PFS was 72,9% (I), 66,2% (II), 52,5% (III) and 18,2% (IV). Only R2-ISS IV group patients had a statistically significant difference in OS and PFS from the other groups ( $p < 0,01$ ). There were 17 (23,6%) patients previously categorized as R-ISS group I, 42 (58,3%) as group II and 13 (18,1%) as group III, with OS at 5 years of 94,1% (I), 76,1% (II), 58,7% (III) and PFS of 75,1% (I), 52,3% (II) and 33,8% (III), respectively. Among R-ISS II patients, 15 (35,7%) were categorized as R2-ISS II, 24 (57,1%) as R2-ISS III and 3 (7,1%) as R2-ISS IV, with OS at 5 years of, respectively, 90,9% (II), 72,7% (III) and 33,3% (IV); PFS was 61,9% (I), 46,9% (II) and 33,3% (III).

Discussion: As theorized, R2-ISS demonstrated a more homogenous distribution of patients than R-ISS. OS and PFS within R2-ISS groups seemed to be superior in this study than in previous publications, however this could be explained by the younger age of patients within this sample and the lower frailty associated with transplant-eligible patients. OS and PFS was not significantly different in R2-ISS groups I, II and III (especially in the lower risk groups) which is probably the result of the low sample size. Nevertheless, there's a tendency towards divergence in OS and in PFS at 5 years. A larger sample size would be required to confirm the benefit of this tool in predicting survival differences between lower risk groups. Furthermore, recategorization of R-ISS II underlined differences in outcomes, including a subset of patients with worse prognosis, confirming a better discrimination power within this group.

Conclusion: R2-ISS confirmed to be a more homogenous risk classification, with improved OS and PFS discrimination of transplant-eligible patients with NDMM, especially within R-ISS intermediate risk group, however it may not be so precise in low-risk patients.



# POSTERS



**PO03** | A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA DESDE O SERVIÇO DE MEDICINA INTENSIVA ATÉ A CONSULTA EXTERNA DA MEDICINA INTERNA

**PO05** | NEOPLASIA MIELÓIDE SECUNDÁRIA A TERAPÊUTICA, EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO QUE RECEBERAM MELFALAN EM ALTA-DOSE

**PO06** | LINFOMA COMPOSTO COM 3 COMPONENTES: UM RARO CASO CLÍNICO

**PO07** | DEXRAZOXANO NA PROFILAXIA DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS NOS DOENTES HEMATOLÓGICOS – ESTUDO META-ANALÍTICO DE OUTCOMES SECUNDÁRIOS REFERENTES AO IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE EVENTOS E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL DOS DOENTES

**PO10** | VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM POMALIDOMIDA E DEXAMETASONA NO MIELOMA MÚLTIPLO TRIPLO-REFRACTÁRIO: ANÁLISE DE DOIS CASOS

**PO11** | NEXT-GENERATION SEQUENCING APLICADA AO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA: UMA SÉRIE DE CASOS

**PO12** | TROMBOCITEMIA ESSENCIAL - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

**PO13** | AVALIAÇÃO DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SOB LENALIDOMIDA – PAPEL DAS CADEIAS HEAVYLITE

**PO14** | EVOLUÇÃO IMUNOFENOTÍPICA DE MGUS A MIELOMA MÚLTIPLO: CASO CLÍNICO DE UMA MASSA PULMONAR

**PO15** | VARIANTE GERMINATIVA NO GENE RUNX1 E EVOLUÇÃO CLONAL PARA LEUCEMIA AGUDA – ESTUDO DE UMA FAMÍLIA

**PO16** | PRES: A IMPORTÂNCIA DA SUSPEITA CLINICA PARA A REVERSIBILIDADE

**PO18** | PRÁTICA TRANSFUSIONAL NO INTERNAMENTO DE ONCOHEMATOLOGIA

**PO19** | LEUCEMIA DE PLASMÓCITOS: CASUÍSTICA DE UMA DOENÇA RARA

**PO21** | EOSINOFILIA EXTREMA: UMA ENTIDADE RARA

**PO22** | PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR SOLITÁRIO - CASO CLÍNICO

**PO23** | EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO NO TRATAMENTO DE LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT COM QUIMIOTERAPIA INTENSIVA ASSOCIADA A RITUXIMAB EM DOENTES COM E SEM INFECÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

### PO03

#### A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA ADQUIRIDA DESDE O SERVIÇO DE MEDICINA INTENSIVA ATÉ A CONSULTA EXTERNA DA MEDICINA INTERNA

*Magda H. Bento<sup>(1)</sup>; Francys Yirney Lopes Llannos<sup>(1)</sup>; Joana Caetano<sup>(2)</sup>; João Serôdio<sup>(2)</sup>;*

*José Delgado Alves<sup>(2)</sup>*

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA LISBOA (2) HOSPITAL DR. FERNANDO DA FONSECA - AMADORA/SINTRA

**INTRODUÇÃO:** A púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa) é uma microangiopatia trombótica rara e com mortalidade entre 10-20%, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia grave e isquemia de órgãos, especificamente relacionada com deficiência grave em ADAMTS13.

#### OBJETIVOS

- Considerar a Medicina de forma holística, sem fronteiras entre as especialidades médicas na marcha diagnóstica e terapêutica nas doenças hematológicas;
- Reforçar a importância da inclusão do Caplacizumab no tratamento da PTTa.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Descrição e discussão de caso clínico através de consulta retrospectiva do processo clínico do doente.

**CASO CLÍNICO:** Homem de 32 anos de idade, auxiliar de medicina dentária. Antecedentes cirúrgicos: amigdalectomia e apendicectomia. Hábitos toxicofílicos: tabaco (CT-17UMA) e canabinóides diariamente, desde os 17 anos.

Consulta em medicina geral e familiar solicitada por sintomatologia respiratória e febre, medicado com amoxicilina e ácido clavulânico (AAC) por infeção respiratória aguda; agravamento ao 3º dia de terapêutica, verificando-se anorexia, colúria, icterícia, fadiga, vômitos e diarreia, recorrendo ao serviço de urgência geral.

Ao exame objetivo, apresentava-se icterico, desidratado, mucosas descoradas e lesões purpúricas predominantemente nos membros inferiores.

Dos meios complementares de diagnóstico destacava-se: Hb 6.5x10g/L, Hto 18.9%, haptoglobina <10.00mg/dL, plaquetas 10x10<sup>9</sup>/L, LDH 3093U/L, BT 3.10mg/dL, PCR 6.21mg/dL, isolamento de Haemophilus influenza (HI) em secreções brônquicas e reforço hilar direito em radiografia de tórax.

Foi admitido no serviço de medicina interna (SMI) com hipótese diagnóstica de microangiopatia trombótica no contexto de traqueobronquite por HI, iniciando plasmaferese, corticoterapia com metilprednisolona endovenosa na dose de 1g/dia e antibioterapia empírica com AAC.

Ao 2º dia de internamento, evoluiu com degradação neurológica (NIHSS 7) por AVC isquémico com lesão cortical e subcentral direita e cerebelosa esquerda, confirmada por RMN craneoencefálica, com necessidade de entubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva.

Foi extubado ao 5º dia, sem intercorrências. Feito switch de corticóide para prednisolona a 1mg/kg (durante 5 semanas), mantendo plasmaferese (num total de 9 dias).

Ao 8º dia mantinha Hb 6.7x10g/L e plaquetas 120x10<sup>9</sup>/L e confirmou-se diagnóstico de PTTa com resultado de actividade ADAMTS13 <0.01UI/mL, com anticorpo anti-ADAMTS13 70,54U/mL; iniciou caplacizumab com resposta clínica e laboratorial favorável nas primeiras 72 horas, apresentando Hb 10x10g/L e plaquetas 360x10<sup>9</sup>/L.

Teve alta clínica com posterior seguimento por medicina interna com administração de caplacizumab no hospital de dia (durante 30 dias) e monitorização da actividade ADAMTS13 (ao 22º dia de tratamento com valor de 0,68UI/mL). À data, o doente mantém-se assintomático e sem terapêutica.

### CONCLUSÕES

- A PTTa é uma doença grave, que beneficia da criação de fluxogramas hospitalares de diagnóstico e tratamento imediato devido à sua alta mortalidade, se não for tratada. Dado o alto risco de falência multiorgânica, o internamento nos serviços de Medicina Intensiva é mandatório, assim que o diagnóstico for suspeito;
- A plasmaferese continua a ser a pedra angular dos protocolos de tratamento;
- O caplacizumab desempenha um papel crucial na fase inicial da doença, permitindo a rápida normalização das plaquetas e prevenção de exacerbações e recaídas precoces, reduzindo o número de dias de plasmaferese e da duração do internamento;
- O seguimento é feito a longo prazo e o tempo de recaídas é imprevisível.

Sem conflitos de interesse a declarar.

### PO05

#### NEOPLASIA MIELOÍDE SECUNDÁRIA A TERAPÊUTICA, EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO QUE RECEBERAM MELFALAN EM ALTA-DOSE

*Lénia Pereira Rodrigues<sup>(1)</sup>; Guilherme Sapinho<sup>(2)</sup>; Margarida S. Duarte<sup>(2)</sup>; Tânia Fontinha<sup>(2)</sup>;  
Joana Infante<sup>(2)</sup>; Julia Melo<sup>(2)</sup>; Helena Martins<sup>(2)</sup>; Graça Esteves<sup>(2)</sup>; João Raposo<sup>(2)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR LISBOA OCIDENTAL E.P.E. (2) CENTRO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO LISBOA NORTE, E.P.E.

O Mieloma Múltiplo (MM) corresponde a 10% de todas as patologias hematológicas, sendo a segunda doença hemato-oncológica mais comum. Apesar da introdução de novos fármacos em variadas combinações terapêuticas, para doentes elegíveis o transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (autoTCPH), é ainda o tratamento gold-standard. O regime de condicionamento mais comumente utilizado baseia-se em Melfalan em alta-dose (200mg/m<sup>2</sup>), previamente à infusão do enxerto. O Melfalan é um agente alquilante, que induz a formação de ligações cruzadas intra e inter-cadeias de DNA, impedindo a sua separação e a replicação. Os agentes alquilantes têm como alvo células em rápida proliferação, conduzindo à morte celular.

As neoplasias mieloides secundárias a terapêutica (t-NM), que incluem a leucemia mielóide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD), são uma complicação pós-terapêutica citotóxica – quimioterapia/radioterapia. A nível genético, a alteração mais comum, presente em cerca de 70% dos doentes, caracteriza-se pela perda de parte do cromossoma 5 e/ou parte, ou totalidade, do cromossoma 7. Estas alterações numéricas dos cromossomas são as que estão presentes em doentes com t-NM submetidos a terapêutica com agentes alquilantes. Clinicamente, este grupo apresenta um período de evolução longo (média 5 anos), cursando habitualmente com SMD com displasia multi-linhagem, e rápida evolução para LMA. O prognóstico é sombrio, com mediana de sobrevivência de 8 meses, tipicamente com refractariedade a quimioterapia de indução intensiva.

Neste trabalho pretendemos apresentar uma revisão de casos de t-NM após autoTCPH, em doentes com diagnóstico prévio de MM, tratados e transplantados no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula (SHTM), Hospital Santa Maria.

#### Caso 1

Doente do sexo masculino, idade ao diagnóstico de MM 55 de anos. Diagnosticado com MM IgG lambda, ISS-3, submetido a autoTCPH em Maio/2015, seguido de tandem em Julho/2015, condicionamento com Melfalan 200mg/m<sup>2</sup>. Manteve-se em vigilância em consulta de Hospital Dia Hematologia (HDH), sem terapêutica de manutenção. Em Dezembro/2022, recorre ao serviço de urgência por quadro de astenia e febre não quantificada. Analiticamente apresentava anemia e trombocitopenia (Hb 4.2g/dL; Plaquetas 17.000/ul); leucocitose com blastêmia e células monocitóides (Leucócitos 53.700/ul: blastos 43%; monócitos/células monocitoides 41%). Realizou estudo medular que revelou: medula normocelular com infiltração por células blásticas, 89% da celularidade total; Imunofenotipagem compatível com LMA. Estudo citogenético revelou cariótipo normal, com painel FISH-SMD negativo. Estado mutacional de FLT3-ITD negativo e, à data de submissão, está em curso estudo mutacional de genes mielóides por NGS.

O doente iniciou terapêutica de indução com IDAC, e encontra-se em aplasia. Está proposto para transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas (AloTCPH), estando em curso estudo de dador familiar.

### Caso 2

Doente do sexo masculino, com o diagnóstico de MM aos 59 anos de idade: IgG lambda, R-ISS-2, alto-risco citogenético, em Outubro/2018. Recebeu como terapêutica: radioterapia sobre coluna dorsal e 6 ciclos de VRD, seguido de 4 ciclos de RD. Realizou autoTCPH em Setembro/2019, recebendo Melfalan 200mg/m<sup>2</sup>. Começou terapêutica de manutenção com Lenalidomida em Fevereiro/2020. Em Junho/2021 suspendeu manutenção por instalação de anemia e posteriormente neutropenia e trombocitopenia. A investigação da pancitopenia permitiu, em Novembro/2021, o diagnóstico de SMD secundária a terapêutica, com cariótipo complexo - 46,X,-Y,-7,+add(8)(q24),+2mar[6]/46,XY[4]. Sem dador HLA-DR compatível, familiar ou não familiar, que permitisse AloTCPH como estratégia curativa de SMD. Faleceu em Janeiro/2021 decorrente de hematoma subdural extenso, como consequência da trombocitopenia.

### Caso 3

Doente do sexo masculino, 59 anos de idade ao diagnóstico de MM, em Fevereiro/2020: MM biclonal IgA/IgG kappa, R-ISS-2. Tratado com: Vd 1 ciclo, CyBORD 5 ciclos. AutoTCPH em Maio de 2021, com condicionamento com Melfalan 160mg/m<sup>2</sup> (dose reduzida por lesão renal). Manteve-se em seguimento em consulta de HDH, sob manutenção com Bortezomib quinzenal, por anemia proibitiva de terapêutica com Lenalidomida. Durante a manutenção, instalação de trombocitopenia e neutropenia, pelo que realizou estudo medular em Julho/2022 - compatível com SMD secundária a terapêutica, displasia unilinhagem. Mielograma: dismegacariopoiese ligeira e disgranulopoiese >10 %, mieloblastos 1%; Cariótipo normal; FISH-SMD negativo. O doente encontra-se actualmente em vigilância, sem necessidade de terapêutica dirigida à SMD, ou suporte transfusional.

Os casos apresentados pretendem reflectir a variabilidade da doença mielóide secundária à terapêutica, seu grau de agressividade, assim como período de latência decorrido entre AutoTCPH e o diagnóstico. A destacar a ausência de alterações cromossómicas em 2 dos casos, assim como o longo período de latência, (7 anos) e evolução directa para LMA, do primeiro. No caso 2, a associação de um IMID quer na indução, quer na manutenção, poderá ter contribuído para a dismielopoiese verificada. Apesar do conhecido potencial leucemogénico do Melfalan, a inclusão de outros agentes como IMIDs na terapêutica dos doentes MM aumenta a mielotoxicidade do tratamento. Não havendo alternativas terapêuticas mais eficazes, que permitam abdicar da inclusão de AutoTCPH na terapêutica inicial dos doentes MM, a patologia mielóide secundária reflecte a complexidade do MM como doença e os perigos que esta terapêutica representa a longo prazo, devendo os clínicos estar alertados para os sinais iniciais que possam prenunciar mielotoxicidade.

PO06

### LINFOMA COMPOSTO COM 3 COMPONENTES: UM RARO CASO CLÍNICO

*Dina Rochate<sup>(1)</sup>; I. Oliveira<sup>(2)</sup>; J.M. Mariz<sup>(2)</sup>*

(1) HOSPITAL DIVINO ESPIRITO SANTO | PONTA DELGADA (2) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA PORTO

**Introdução:** O Linfoma Composto é raro e define-se pela ocorrência de mais do que um tipo de linfoma no mesmo tecido ou local anatómico. A associação mais comum inclui o Linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B com o Linfoma de Hodgkin (LH) clássico, sendo raras outras associações. **Objetivo:** Apresentação de caso clínico de Linfoma Composto pela sua raridade.

**Caso clínico:** Mulher, 75 anos com antecedentes pessoais de fibrilhação auricular, medicada com apixabano e bisoprolol, com quadro de cervicalgias e adenopatias de novo com 2 meses de evolução, sem sintomas B. A citologia aspirativa de gânglio submandibular indicou LH. Na admissão a doente apresentava ECOG 1, com conglomerados submandibulares (4x4cm) e latero-cervicais (5x4cm), adenopatias supraclavicular (2x2cm) e inguinal (3x3cm), hepatomegalia de 17cm, sem esplenomegalia. Analiticamente, com leucocitose de 16,4x10<sup>9</sup>/L, 12,5x 10<sup>9</sup>/L neutrófilos e 0,91 x10<sup>9</sup>/L monócitos, com LDH normal. A revisão de lâminas confirmou LH (CD30+, CD15+, EBV+) e a PET-18F-FDG demonstrou infiltração linfomatosa óssea e esplênica, envolvimento ganglionar supra e infra-diafragmático. A biópsia excisional inguinal revelou a presença de LC, com componente de Linfoma folicular (LF) com imunofenótipo CD20+, CD3-, CD5-, CD10+, BCL6+, dim BCL2+, CD23+, MUM1+ (grau 3A), com área de progressão para Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) de subtipo centro germinativo, e, componente de LH clássico, subtipo esclerose nodular, EBV+. Por agravamento do estado geral e rápido crescimento do conglomerado cervical (10x6cm), a doente iniciou prednisolona 60mg/dia e foi proposta para 6 ciclos de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolona. Após 2 ciclos de tratamento com boa tolerância, a doente apresentava ECOG 0-1, redução do conglomerado cervical (<3cm), sem outros gânglios palpáveis, com leucócitos de 9.8x10<sup>9</sup>/L. A PET interina revelou resposta completa. Contudo, ao longo dos seguintes ciclos, ocorreram várias intercorrências infecciosas com consequente agravamento da fragilidade da doente, pelo que, ao final do 5º ciclo, dado excelente resposta, foi proposta para vigilância, encontrando-se atualmente em resposta completa.

**Conclusão:** A maioria dos Linfomas Compostos, é constituída por LNH e LH, mas podem surgir com mais do que dois componentes. A melhor opção terapêutica continua por definir, mas a literatura demonstra que é razoável determinar-se o tratamento com base no componente que apresenta pior prognóstico. Neste caso, a escolha do tratamento de acordo com o linfoma mais agressivo, permitiu estabilidade clínica, obtenção de resposta completa, demonstrando que esta pode ser uma boa estratégia. Este trabalho descreve um caso clínico de Linfoma Composto constituído por 3 componentes (LF, LDGCB e LH), destacando os desafios diagnósticos e de decisão terapêutica desta entidade.

### PO07

#### DEXRAZOXANO NA PROFILAXIA DA CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR ANTRACICLINAS NOS DOENTES HEMATOLÓGICOS – ESTUDO META-ANALÍTICO DE OUTCOMES SECUNDÁRIOS REFERENTES AO IMPACTO NA SOBREVIDA LIVRE DE EVENTOS E SOBREVIDA GLOBAL DOS DOENTES

*Mário Sousa Pimenta<sup>(1)</sup>; Ana Meireles<sup>(1)</sup>; Inês Ramos<sup>(1)</sup>; Ângelo Martins<sup>(1)</sup>; José Mário Mariz<sup>(1)</sup>*

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA PORTO

**Introdução:** Ao alterar a conformação da topoisomerase IIbeta é expectável que o dexrazoxano (DRZ) mitigue o impacto das antraciclinas nos cardiomiócitos, sem interrupção da sua atividade pró-apoptótica e imunogénica nas células neoplásicas.

A controvérsia relativa ao papel da profilaxia da cardiotoxicidade com DRZ determinou a interdição à sua prescrição em doentes hematológicos entre 2011 e 2017 pela Agência Europeia do Medicamento, data última do revogamento do parecer. Em estudos prévios demonstrámos existir um significativo efeito cardioprotector, ao qual se associou, contudo, um odds ratio acrescido de desenvolvimento de neoplasias secundárias.

**Objetivos:** Este estudo teve como principal objetivo sistematizar os efeitos do DRZ nos riscos de sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) de doentes hematológicos tratados com esquemas contendo antraciclinas e expostos ou não expostos a DRZ, sumariando assim o seu impacto traduzido por outcomes de sobrevida.

**Métodos:** Foi efetuada uma revisão sistemática e meta-análise dos ensaios clínicos e estudos de casos-controlos que avaliaram doentes hemato-oncológicos comediados com DRZ, de acordo com as guidelines PRISMA. Procedeu-se ao cálculo do risco relativo e de diferença de proporções, utilizando o modelo "random-effects". A heterogeneidade foi avaliada pelo método I<sup>2</sup>.

**Resultados:** Dos 420 estudos identificados em três base de dados, foram incluídos 14. A exposição a DRZ não teve impacto na SG (RR 1.00, IC95% 0.97-1.02, I<sup>2</sup>=0%) ou SLE (RR 1.03, IC95% 0.85-1.26, I<sup>2</sup>=0%), mesmo após ajuste para tempos de seguimento <5 anos ou >5 anos.

**Conclusão:** De forma global, o DRZ não teve impacto na diferença de proporções da razão de riscos de SG e SLE. Contudo, a cardiotoxicidade secundária às antraciclinas é causa de morbimortalidade e tem uma incidência não infrequentemente tardia, que se estende além dos períodos de follow-up dos estudos, podendo a análise subestimar o impacto real do DRZ. Atendendo ao efeito global cardioprotetor, urge averiguar quais os doentes candidatos à comedição com DRZ.

### PO10

#### VENETOCLAX EM COMBINAÇÃO COM POMALIDOMIDA E DEXAMETASONA NO MIELOMA MÚLTIPLO TRIPLO-REFRACTÁRIO: ANÁLISE DE DOIS CASOS

*Pedro Baptista<sup>(1)</sup>; Rui Bergantim<sup>(1)</sup>; Maria José Soares<sup>(1)</sup>; Aida Barbosa<sup>(1)</sup>; Eliana Aguiar<sup>(1)</sup>;  
Jorge Cancela Pires<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** As opções terapêuticas disponíveis para mieloma múltiplo (MM) têm aumentado nos últimos anos, permitindo melhorar e prolongar a qualidade de vida dos doentes através do controlo desta neoplasia crónica e persistentemente recidivante através de fármacos administrados por via oral. O venetoclax, um inibidor selectivo da proteína anti-apoptótica BCL-2, demonstrou uma potente eficácia anti-tumoral em várias neoplasias hematológicas, estando a sua utilização em crescimento no MM em recaída ou refractário (MMRR). Nestes casos, a t(11;14) é um alvo específico a considerar dado que parece estar associada a uma maior expressão de BCL-2 nas células neoplásicas, e ensaios com venetoclax em monoterapia mostraram eficácia neste subgrupo de doentes. A combinação com outros fármacos com mecanismos de acção complementares e comprovados no MM, como imunomoduladores (IMiD) ou glicocorticóides, poderá aumentar este efeito terapêutico e abrir novas opções para doentes com MMRR.

**Casos clínicos:** Relatam-se dois casos de doentes com MMRR submetidos a tratamento com a combinação de venetoclax (400 mg/dia), pomalidomida (4 mg/dia, 21 dias) e dexametasona (40 mg/semana), em ciclos de 28 dias (Ven-PD).

A doente #1 é do sexo feminino e foi diagnosticada com MM IgG/kappa aos 49 anos em Maio de 2016, em estadio ISS II, tendo iniciado ciclofosfamida, bortezomib e dexametasona (VCB) noutra unidade de saúde. Em re-avaliação por ausência de remissão parcial (RP) ao 2.º ciclo de VCD, documentada plasmocitose medular de 38% com t(11;14) por FISH. Transitado esquema terapêutico para bortezomib, talidomida e dexametasona (VTD), com RP como melhor resposta após seis ciclos. Foi realizada consolidação com melfalano e resgate por transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (autoTPH) em tandem, em Dezembro de 2016 e Abril de 2017. Esteve sob manutenção com lenalidomida e dexametasona (RD) por 14 ciclos e com RP persistente até Setembro de 2018, altura em que apresenta recaída bioquímica franca. Foi alterado o esquema de tratamento para daratumumab, bortezomib e dexametasona (Dara-VD), atingindo pela primeira vez remissão completa (RC) e mantendo terapêutica durante 28 ciclos até Janeiro de 2021. Por nova recaída com lesão óssea, mantendo a t(11;14), foi proposta alteração de esquema para Ven-PD, que iniciou em Fevereiro de 2021 e que mantém até ao momento, encontrando-se novamente em RC e preservando excelente estado geral. No decorrer do tratamento, registaram-se neutropenia de grau 2, citólise hepática de grau 3, reversíveis sem alteração de dose, além de hipoacusia e COVID-19 não-complicado.

A doente #2 é do sexo feminino, com 67 anos à data de diagnóstico de MM IgG/lambda em Outubro de 2017, com amp(1q21) e del(13q) e com t(11;14) em 20% dos núcleos, em estadio RISS II. Foi submetida a tratamento inicial com VTD e consolidação com melfalano e autoTPH, permanecendo em RC sob manutenção com lenalidomida até Abril de 2020. Após recaída com citopenias de novo, transitou para Dara-VD, atingindo novamente RC. Cumpriu 17 ciclos até Novembro de 2021, altura em que apresentou nova recaída com hipercalemia e lesões líticas de novo. Iniciou terceira linha terapêutica com carfilzomib e dexametasona (KD), com obtenção de resposta parcial muito boa durante 11 ciclos. Por nova recaída hematológica, e por manter t(11;14) detectável em estudo de FISH, a doente foi proposta para Ven-PD, que iniciou em Novembro de 2022. Apresentou um episódio único de neutropenia de grau 3, sem necessidade de interrupção terapêutica. Actualmente, encontra-se em resposta parcial após 2 ciclos de Ven-PD.

**Discussão:** O MM representa um desafio terapêutico complexo que, com o crescente reportório de fármacos e terapias dirigidas, obriga ao conhecimento profundo da biologia da doença, das características pessoais do doente e do perfil de efeitos adversos de cada novo fármaco. A identificação da t(11;14), presente em 20% dos casos de MM, poderá representar mais um alvo terapêutico a considerar dado o aparente benefício de venetoclax, particularmente relevante nos doentes já refractários a IMiD, inibidor do proteassoma e anticorpo anti-CD38. A conjugação Ven-PD, como se documenta nestes dois casos clínicos, apresenta eficácia no atingimento de resposta hematológica, inclusivé com RC na doente #1 mesmo após mais de 3 esquemas terapêuticos prévios. O perfil de toxicidade de Ven-PD evidenciou o risco de neutropenia, embora não-complicada e reversível sem alteração de dose nestes casos. Não se verificou evidência de síndrome de lise tumoral ou infecção grave. A hipoacusia verificada na doente #1 encontra-se em estudo para determinar eventual relação causal com Ven-PD, embora já tenha sido associada a pomalidomida ou dexametasona.

**Conclusão:** Em doentes com MM triplo-refractário e com presença de t(11;14), a utilização de esquemas terapêuticos com venetoclax, como Ven-PD, poderá trazer novas opções para esta população com doença agressiva. Estes dois casos clínicos demonstram que, com apertada vigilância, Ven-PD poderá ser uma opção de recurso com perfil de toxicidade aceitável e perspectivas de controlo de doença.

PO11

### NEXT-GENERATION SEQUENCING APLICADA AO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÓNICA: UMA SÉRIE DE CASOS

*Pedro Baptista<sup>(1)</sup>; Maria Luís Amorim<sup>(1)</sup>; Mariana Lopes<sup>(1)</sup>; Maria José Soares<sup>(1)</sup>; Ricardo Pinto<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** A leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), embora a mais frequente das neoplasias de sobreposição mielodisplásica/mieloproliferativa, representa uma entidade rara e com uma patofisiologia pouco esclarecida. Actualmente, é definida por parâmetros morfológicos, como o grau de monocitose e a presença de displasia, e por exclusão de outras patologias mielóides, nomeadamente, leucemias mielóides agudas ou neoplasias mieloproliferativas clássicas. No entanto, face à escassez de alterações citogenéticas na maioria dos doentes, a definição de doença clonal e a determinação das vias oncogénicas subjacentes só começaram a ser esclarecidas com a introdução de tecnologias de next-generation sequencing (NGS). Os painéis génicos direccionados para as neoplasias mielóides têm vindo a preencher estas lacunas no diagnóstico e a assumir um papel essencial na estratificação do risco prognóstico.

**Objectivos:** Este estudo pretendeu avaliar o impacto da utilização de NGS no diagnóstico e prognóstico dos doentes com LMMC.

**Métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, doentes com suspeita clínica de LMMC e com primeira avaliação de medula óssea realizada entre 2021 e 2022. Foi utilizado o painel "Oncomine Myeloid Research Assay" (ThermoFisher) de 40 genes, contendo hotspots e genes completos tipicamente envolvidos em doenças mielóides. Foi realizada pesquisa complementar, por sequenciação de Sanger, da mutação ASXL1 c.1934dupG, não detectada por este painel.

**Resultados:** O estudo incluiu 5 doentes com suspeita de LMMC, 3 do sexo masculino, sendo a idade mediana de 69 anos (variação 60-74 anos). A subclassificação de doença foi LMMC-1 para 2 doentes e LMMC-2 para 3 doentes. A média de contagem de leucócitos foi 12,84x10<sup>9</sup>/l (variação 3,14-33,97x10<sup>9</sup>/l) mas apenas um doente apresentou fenótipo mieloproliferativo com leucócitos totais >13x10<sup>9</sup>/l. A média de contagem de monócitos foi 1,94x10<sup>9</sup>/l (variação 1,10-3,09x10<sup>9</sup>/l). Embora os 5 doentes tenham apresentado cariótipo normal, em todos se verificou a presença de mutações por NGS, com uma mediana de 4 genes alterados por doente. As mutações foram detectadas num total de 13 genes, sendo as mais frequentes nos genes ASXL1 (4 casos), envolvido na regulação epigenética, SRSF2 (3 casos), pertencente ao mecanismo de splicing do mRNA, e RUNX1 (3 casos), que codifica um factor de transcrição. Outros genes pertencentes a estas categorias, incluindo TET2, SETBP1, IDH2, EZH2, SF3B1, PRPF8 e ETV6, e genes associados à via RAS/MAPK, como CBL, PTPN11 e NF1, apenas se encontraram mutados em 1 doente cada. As frequências alélicas (VAF) das mutações observadas distribuíram-se entre 21% e 67%, com excepção de duas mutações subclonais (VAF <10%) nos genes PTPN11 e PRPF8, detectadas no mesmo doente.

Os scores prognósticos foram calculados com base na informação clínica e molecular: score de Düsseldorf intermédio em 3 doentes e alto em 2; score CPSS-Mol intermédio-2 em 2 doentes e alto em 3.

**Discussão:** A LMMC é uma doença clinicamente heterogénea, de prognóstico variável e com perfis genéticos ainda não totalmente esclarecidos. A utilização de painéis de NGS, direccionados para o estudo de neoplasias mielóides, permite encontrar várias alterações provavelmente patogénicas e, por isso, relacionadas com o comportamento clínico da LMMC. Embora o número limitado de doentes deste estudo não permita extrair implicações seguras entre genótipo e fenótipo, salienta-se que os 3 doentes com mutações da via RAS/MAPK apresentaram contagens absolutas mais elevadas de monócitos (média de  $2,39 \times 10^9/l$  vs  $1,25 \times 10^9/l$ ) e leucócitos totais (média de  $17,86 \times 10^9/l$  vs  $5,32 \times 10^9/l$ ). Estes achados estão em linha com a associação desta via molecular a fenótipos mieloproliferativos. Dada a ausência de alterações citogenéticas, as mutações detectadas por NGS, que foram encontradas em todos os doentes, foram relevantes para a definição de doença clonal, critério reconhecido como essencial para o diagnóstico de doença pela International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias. Adicionalmente, as implicações prognósticas destas alterações moleculares são reconhecidas nos scores actualizados para LMMC. O CPSS-Mol mostrou tendência para manutenção ou escalada de grupo prognóstico relativamente ao score de Düsseldorf, exclusivamente analítico. A escassez de doentes neste estudo não permite extrair dados concretos destas variações. No entanto, nos três casos em que o risco ascendeu de intermédio (Düsseldorf) para intermédio-2 ou alto (CPSS-Mol), foi a presença de mutações que originou a reclassificação e, em dois desses doentes, o fenótipo foi de doença mieloproliferativa e de doença em transformação blástica aguda pouco tempo após o diagnóstico.

**Conclusão:** Em doentes com diagnóstico clínico de LMMC, o estudo por NGS tem uma relevância clínica significativa porque permite aferir clonalidade e refinar a estimação do prognóstico. A introdução desta metodologia nos laboratórios clínicos hospitalares poderá melhorar a orientação de casos dúbios e aumentar os dados disponíveis sobre as vias de oncogénese nesta doença.

PO12

### TROMBOCITEMIA ESSENCIAL - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

*Inês Marques<sup>(1)</sup>; Marta Henriques<sup>(1)</sup>; Cátia Sol<sup>(1)</sup>; Maria Luís Amorim<sup>(1)</sup>; Maria José Soares<sup>(1)</sup>; Eliana Aguiar<sup>(1)</sup>; Rui Bergantim<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** A Trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) que se caracteriza pela trombocitose sustentada no sangue periférico e aumento do número de macromegacariócitos maduros na medula óssea. Clinicamente, estes doentes apresentam risco trombótico, sendo indicado o seu controlo de forma criteriosa, de acordo com o International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia (IPSET)-revised.

**Objetivo:** Análise descritiva dos doentes com TE de um centro terciário.

**Material e métodos:** Foi efetuada uma análise retrospectiva dos doentes com idade  $\geq 18$  anos, com diagnóstico inaugural de TE, entre 01/2015 e 12/2021. A análise dos dados foi efetuada recorrendo ao programa estatístico IBM SPSS Statistics 26<sup>®</sup>.

**Resultados:** Foram incluídos 115 doentes [40.9% homens (n=47), 59.1% mulheres (n=68)], com idade mediana ao diagnóstico de 63 anos (21-83). Clinicamente, ao diagnóstico, 9.6% dos doentes (n=11) apresentavam sintomas (nomeadamente astenia, emagrecimento, cefaleias, entre outros) e 72 doentes (n=62.6%) apresentavam fatores de risco cardiovascular (FRCV). Analiticamente, ao diagnóstico a mediana de leucócitos era 8.540/ $\mu\text{L}$  (3.880-21.380/ $\mu\text{L}$ ), plaquetas 690.000/ $\mu\text{L}$  (451.000-1.945.000/ $\mu\text{L}$ ) e LDH 211UI/L (108-1070UI/L). Do estudo mutacional, 73.9% (n=85), 17.4% (n=20) e 1 (n=0.9%) doentes apresentavam, respetivamente, mutação no gene JAK2, CALR e MPL. O cariótipo era normal em 66.1% dos doentes (n=76), não tendo sido efetuado/sem metafases em 32.2% dos doentes (n=37). Em 2 doentes (1.7%) o cariótipo apresentava alterações numéricas (-Y e +8). Com vista a avaliar o risco trombótico, foi aplicado o IPSET-revised, tendo-se verificado a seguinte distribuição: muito baixo risco em 13.9% (n=16), baixo risco em 27.0% (n=31), risco intermédio em 11.3% (n=13) e risco elevado em 47.8% (n=55). A ocorrência de eventos trombóticos (nomeadamente trombose venosa profunda, trombose de veia central da retina, entre outros) verificou-se em 18.3% dos doentes (n=21) - 14 doentes prévia ao diagnóstico e 7 doentes após o estabelecimento do diagnóstico. Foi estudada a associação entre os ratios número de neutrófilos/número de linfócitos e número de plaquetas/número de linfócitos e o risco de eventos trombóticos, já descritos previamente como sendo preditores da ocorrência destes eventos, não tendo sido encontrada nenhuma associação nesta amostra. Em 84.3% dos doentes (n=97) foi instituída terapêutica citorredutora (hidroxicarbamida em 84 doentes e interferão em 13 doentes). Verificou-se progressão da TE em 3.5% dos doentes (n=4), 1 doente para leucemia mieloide aguda (LMA) e 3 para mielofibrose (MF). A mediana de tempo até progressão foi de 39.5 meses (23-53). A sobrevida global mediana dos doentes foi de 58 meses (1-94).

**Discussão:** A TE é uma NMP que clinicamente acarreta risco trombótico significativo, sendo que, de acordo com as recomendações internacionais, deverão ser aplicadas medidas farmacológicas que previnam a sua ocorrência. Existem atualmente estudos que sugerem que um ratio elevado de número de neutrófilos/número de linfócitos e número de plaquetas/número de linfócitos estão associados a maior risco trombótico e menor sobrevida global. Na população estudada, esta relação não se verificou. Adicionalmente, a percentagem de doentes com eventos trombóticos foi diminuta, provavelmente devida a uma gestão minuciosa do risco trombótico, com controlo agressivo dos FRCV e instituição de terapêutica citorredutora de acordo com o IPSET-revised. A progressão LMA e MF ocorreu numa proporção reduzida de doentes.

**Conclusão:** Este trabalho caracteriza os doentes adultos com diagnóstico de TE num hospital terciário, sendo evidente que a taxa de complicações trombóticas e progressão para LMA e MF foi reduzida, o que poder-se-á dever a um controlo eficaz do risco trombótico e da doença hematológica de base destes doentes

PO13

### AValiação DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE EM DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SOB LENALIDOMIDA – PAPEL DAS CADEIAS HEAVYLITE

*Mariana Trigo Miranda<sup>(1)</sup>; Rui Bergantim<sup>(2)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(2)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR TONDELA VISEU E.P.E (2) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** O Mieloma Múltiplo (MM) tem sido foco de grandes avanços e desenvolvimentos, quer a nível da terapêutica quer em inovadores métodos de diagnóstico e avaliação de resposta. Um dos pilares da terapêutica atual do MM são os fármacos imunomoduladores como a lenalidomida, utilizada em primeira linha e na manutenção após auto-transplante. Estes fármacos têm uma excelente atividade anti-tumor através da inibição de crescimento de células de MM na medula óssea, mas também promovendo a função das células imunes efetoras. Assim torna-se relevante utilizar métodos de avaliação de doença para caracterizar o estado imunológico do doente e perceber o impacto da doença e do tratamento na imunossupressão e imuno-reconstituição. A avaliação das cadeias HeavyLite (HLC) poderá ser um marcador importante para avaliar a reconstituição imune dos doentes com MM. Acredita-se que a supressão do par de HLC não envolvida (neHLC) tenha valor prognóstico e que funcione como reflexo da reconstituição imune do doente.

**Objectivos:** Analisar a evolução das HLC envolvidas e não envolvidas de doentes com diagnóstico de MM sob terapêutica de manutenção com lenalidomida durante 12 meses.

**Material e métodos:** Foram avaliadas amostras séricas de 18 doentes com diagnóstico de MM (11 do sexo masculino e 7 do sexo feminino) ao dia 100 após transplante autólogo (D100) e após 1 ano de manutenção com lenalidomida. Foram avaliados níveis de HLC envolvida (eHLC) e não envolvida (neHLC). Definiu-se como imunoparésia (IP) os doentes que apresentavam valores de neHLC inferiores aos valores de referência do ensaio. Foi utilizado o programa SPSS versão 28 para a análise estatística dos dados.

**Resultados:** Os isótipos dos doentes avaliados distribuíam-se da seguinte forma: IgG Kappa (n=8), IgG Lambda (n=6), IgA kappa (n=3) e IgA Lambda (n=1). 15 apresentavam-se em resposta completa (RC) e 3 em resposta parcial muito boa (VGPR) ao D100. Os níveis de eHLC ao D100 e após 1 ano de tratamento foram mais elevados nos doentes com VGPR face aos doentes com RC, não atingindo significância estatística (D100 - Mediana eHLC: 5,02 vs 3,11 g/L respetivamente; 12 meses - mediana eHLC 8,45 vs 5,02 g/L). Os valores de neHLC foram semelhantes em ambos os grupos e em ambas as medições (D100 - mediana neHLC: 3,68 vs 3,5 g/L; 12 meses - mediana neHLC 4,78 vs 4,4 g/L). Ao D100 apenas 2 doentes apresentavam IP. Após 1 ano de manutenção com lenalidomida, 1 destes doentes recuperou da IP. Não houve intercorrências infecciosas relevantes durante o período avaliado.

Discussão e Conclusões: Este é um resultado importante que confirma a eficácia da terapêutica de manutenção com lenalidomida uma vez que os doentes não perderam resposta e, num dos casos, houve ainda recuperação imunológica. Para além disso, reflete a importância do controlo não só da HLC envolvida, mas também da não envolvida para uma melhor distinção entre doentes com maior desregulação imune e com potencial pior prognóstico. Importante também referir que a imunoparésia severa é um fator de risco independente para bacteriemias e morte precoce, reforçando a importância de seleccionar e avaliar de outro modo doentes seleccionados.

PO14

### EVOLUÇÃO IMUNOFENOTÍPICA DE MGUS A MIELOMA MÚLTIPLO: CASO CLÍNICO DE UMA MASSA PULMONAR

*Mariana Trigo Miranda<sup>(1)</sup>; Diana Leão<sup>(2)</sup>; Cristina Marques<sup>(2)</sup>; Rui Bergantim<sup>(2)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(2)</sup>; Tiago Guimarães<sup>(2)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR TONDELA VISEU E.P.E (2) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**INTRODUÇÃO:** As discrasias dos plasmócitos (DP) variam entre assintomáticas a altamente agressivas. O envolvimento generalizado ou multifocal da medula óssea está presente na maioria dos casos. Surgem também lesões ósseas líticas e massas tumorais focais de plasmócitos, mais frequentemente em locais de hematopoiese activa. O envolvimento extramedular é normalmente uma manifestação de doença avançada. Relatamos o caso de um doente que evoluiu de gamapatia monoclonal de significado incerto (MGUS) para mieloma múltiplo (MM) detetado através de uma massa pulmonar.

**CASO CLÍNICO:** Um homem de 77 anos apresentou-se no serviço de urgência com dores na anca esquerda sem qualquer trauma prévio. Uma radiografia da anca mostrou uma fractura patológica do colo do fémur. O doente tinha antecedentes de MGUS, diagnosticada 9 anos antes em vigilância activa tendo realizado na altura avaliação medular que revelava por citometria de fluxo (CF) 2,1% de plasmócitos monoclonais expressando CD38++ (forte), CD138+ (fraco), CD19-, CD56+ (fraco), e CD45-.

Uma radiografia de rotina ao tórax mostrou uma massa pulmonar suspeita. Foi realizada uma biópsia guiada por TAC que revelou por CF uma população dominante de plasmócitos (82,5%), expressando CD38++ (forte), CD138+ (fraco), CD19-, CD56+ (fraco), CD45+ e kappa monoclonal. Marcadores adicionais foram CD28-, CD27-, CD117-, CD81+/-het. Na citologia, a população neoplásica era monomórfica com um fenótipo plasmocitóide. A imunohistoquímica revelou células reativas a CD38, com expressão de cadeia kappa, na ausência de cadeia lambda e expressão de CK8/18. Nesta altura uma segunda biópsia medular revelou um total de 1,8% de plasmócitos - 3% normal e 97% anormal, apresentando o mesmo imunofenótipo encontrado na massa pulmonar. Não foram detetadas alterações citogenéticas por FISH. O paciente também apresentou múltiplas novas lesões líticas envolvendo o esqueleto central e as extremidades. Não houve evidência de qualquer outra lesão de órgãos. Foi feito o diagnóstico de mieloma múltiplo e o doente iniciou o tratamento com o esquema VMP lite. Apesar disso o doente progrediu tendo-se privilegiado cuidados de conforto pelo mau estado geral do doente.

**DISCUSSÃO:** Apesar da pequena percentagem de células plasmáticas anormais, o paciente evoluiu para uma doença muito agressiva, detetada numa massa pulmonar. Foi demonstrado que a proporção de plasmócitos normais nestes pacientes é um poderoso factor prognóstico e, neste caso, pudemos observar a evolução clonal através da citometria de fluxo. Inicialmente o paciente mostrou um fenótipo de células plasmáticas CD19-. Alguns estudos mostraram que os doentes com MGUS com plasmócitos CD19- tem maior probabilidade de progredirem como aconteceu neste caso. Contudo, há ainda evidências contraditórias quanto ao valor do imunofenótipo como indicador de prognóstico nas neoplasias de plasmócitos. Há algumas evidências de que a expressão de CD19, CD28 e CD200, a falta de expressão de CD45 ou CD11 e a subexpressão de CD27 foram todas associadas a uma doença mais agressiva e são marcadores que devemos considerar ao diagnosticar novos doentes.

**CONCLUSÃO:** As características fenotípicas dos plasmócitos são bastante heterogéneas, dependendo do estágio da doença, do diagnóstico, e de outras características biológicas do doente. A CF ajuda no diagnóstico, avaliando a expressão aberrante de antigénios não encontrados em plasmócitos normais e que são identificados em quase 90% dos casos. Há uma necessidade urgente de melhorar a nossa compreensão da base molecular da progressão nas DP e dos modelos de estratificação do risco em doenças assintomáticas para oferecer abordagens de tratamento precoce e seleccionar os doentes com um maior risco de progressão.

### PO15

#### VARIANTE GERMINATIVA NO GENE RUNX1 E EVOLUÇÃO CLONAL PARA LEUCEMIA AGUDA – ESTUDO DE UMA FAMÍLIA

*Maria Luis Amorim<sup>(1)</sup>; Joana Araújo<sup>(1)</sup>; Mariana Lopes<sup>(1)</sup>; Rita Quental<sup>(1)</sup>; Fátima Ferreira<sup>(1)</sup>;  
Manuel Sobrinho-Simões<sup>(1)</sup>; Ricardo Pinto<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** A identificação das neoplasias mielóides com predisposição germinativa tem um potencial impacto na gestão clínica dos doentes, sobretudo se for necessário selecionar doadores familiares para transplante. Por outro lado, cria oportunidades únicas para o estudo da evolução clonal e bases moleculares da leucemogénese. A utilização de painéis de NGS vocacionados para detecção de variantes da linha germinativa está maioritariamente restrita a centros de referência, sendo a verdadeira incidência destes casos desconhecida. Aqui apresentamos o caso de uma família com uma variante germinativa do gene RUNX1, inicialmente identificada em amostra de sangue de uma criança com trombocitopenia com recurso a um painel de NGS dirigido para detecção de mutações associadas a neoplasias mielóides.

**Objectivos:** Estudar uma família com suspeita clínica de uma síndrome de predisposição para neoplasias mielóides. O probando é uma criança de 11 anos em estudo na consulta de Hematologia Pediátrica por trombocitopenia ligeira, cujo pai e avô paterno, também com história de trombocitopenia ligeira, tinham desenvolvido síndrome mielodisplásica com evolução para leucemia aguda mieloide (LAM). Ambos receberam transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos de irmãos compatíveis. O avô morreu de complicações relacionadas com o transplante e o pai está vivo e, na última avaliação medular, em remissão completa.

**Material e métodos:** NGS com o Painel Oncomine Myeloid Assay (Thermofisher) e análise das variantes com Ion Reporter 5.18.4.0. no DNA extraído a partir do sangue periférico (SP) da criança e, retrospectivamente, dos esfregaços do aspirado medular do pai aquando da evolução para LAM. Confirmação da natureza germinativa em raiz de cabelo por Sequenciação de Sanger. Referenciação do caso para uma consulta de Genética Médica para estudo dos familiares.

Resultados: Detecção no SP de uma variante nonsense no exão 8 do gene RUNX1 com uma frequência alélica de 55%. Esta mesma variante foi encontrada nas amostras de raiz de cabelo da criança e do pai, confirmando assim a sua origem germinativa. Esta variante é classificada, à data, e de acordo com as guidelines "ClinGen Myeloid Malignancy Curation Expert Panel for Germline RUNX1 Variants" como uma variante provavelmente patogénica. No estudo retrospectivo da medula do pai, aquando da evolução para LAM, foram identificadas, para além da variante referida no gene RUNX1, variantes somáticas adicionais nos genes PHF6, TP53, TET2 e EZH2.

Discussão e conclusão: A detecção de uma variante provavelmente patogénica germinativa no gene RUNX1 numa criança com trombocitopenia moderada a ligeira e com história familiar de neoplasia mielóide permitiu estabelecer o diagnóstico de distúrbio familiar das plaquetas associada a neoplasias mielóides–RUNX1 familiar platelet disorder with associated myeloid malignancies (RUNX1-FPDMM), de natureza autossómica dominante. A trombocitopenia é a apresentação clínica mais comum deste distúrbio, com penetrância praticamente completa nas famílias com variantes germinativas no RUNX1. De referir que tanto o pai como o avô também tinham uma trombocitopenia ligeira anterior ao aparecimento da doença hemato oncológica. Estima-se que cerca de 25 a 50% dos indivíduos com RUNX1-FPDMM venham a desenvolver uma neoplasia hematológica com uma mediana de idade ao diagnóstico de 33 anos. A identificação destas condições pré-leucémicas é potencialmente importante para uma vigilância mais apertada do indivíduo e familiares e, no caso de eventual desenvolvimento de neoplasia mielóide, para permitir a escolha de um dador relacionado sem a variante em causa. De referir ainda que a identificação destas condições pré-leucémicas oferece uma oportunidade única de estudo da leucemogénese, com a progressão clonal associada à aquisição de mutações somáticas noutros genes, como se pode verificar no estudo da amostra do pai aquando da evolução para LMA.

Embora os painéis de NGS para o estudo de mutações associadas a neoplasias mielóides não sejam os mais indicados para a pesquisa de variantes germinativas, uma vez que não incluem a sequenciação completa de todos os genes relevantes, o alargamento do seu uso a mais laboratórios, aliado a uma maior cooperação clínico-laboratorial e à confirmação da natureza (somática vs germinativa) das variantes encontradas, ampliará a probabilidade de detecção destas síndromes familiares, outrora consideradas raras, mas cuja incidência é, na verdade, desconhecida e provavelmente sub-estimada.

PO16

### **PRES: A IMPORTÂNCIA DA SUSPEITA CLINICA PARA A REVERSIBILIDADE**

*Rita Gerivaz<sup>(1)</sup>; Ana Tomé<sup>(1)</sup>; Marcos Lemos<sup>(1)</sup>; Inês Conde<sup>(1)</sup>; Sara Valle<sup>(1)</sup>; Isabel Pereira<sup>(1)</sup>; Filipa Campos<sup>(1)</sup>; Fernanda Vargas<sup>(1)</sup>*

(1) HOSPITAL GARCIA DE ORTA, E.P.E.

**Introdução:** A Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) é uma entidade clínico-radiológica rara descrita pela primeira vez por Hinchey, em 1996. Caracteriza-se clinicamente por um quadro de início agudo de cefaleias, alterações visuais e do estado de consciência, crise hipertensiva e convulsões. Os achados típicos da Ressonância Magnética (RMN), evidenciando edema vasogénico bilateral envolvendo a substância branca atingindo os territórios vasculares posteriores (parietais e occipitais) são determinantes para o diagnóstico. Hipertensão arterial (HTA), fármacos imunossupressores e agentes de quimioterapia são causas possíveis. Perante diagnóstico atempado, o prognóstico é bom, sendo as lesões completamente reversíveis se suporte adequado e tratamento da causa.

**Objetivos:** Os autores pretendem alertar para esta entidade reversível, salientando a importância do diagnóstico atempado e tratamento de suporte precoce para evitar danos neurológicos irreversíveis.

**Material e Métodos:** Apresentam-se 2 casos clínicos de PRES em doentes com linfoma sob tratamento, secundário a quimioterapia, nomeadamente R-CHOP e ABVD.

#### **Resultados:**

**Caso 1:** Trata-se de uma mulher de 72 anos, com diagnóstico de novo de Linfoma não Hodgkin B Difuso de Grandes Células, estágio IIIB, R-IP1 2. Oito dias após 1º ciclo de R-CHOP, inicia quadro de hipertensão e cefaleias, culminado em crise convulsiva com necessidade de admissão em Cuidados Intensivos para sedação, controle tensional agressivo e proteção da via aérea. A TC e posteriormente a RMN apresentavam sinais muito sugestivos de PRES, confirmado pelo curso clínico reversível de todo o quadro neurológico. Tratou-se de um quadro provavelmente secundário a Rituximab, no entanto não se pode excluir a contribuição dos restantes fármacos administrados. Após resolução do quadro, a doente apresentava miopatia grau 4, um linfoma ainda não tratado mas com excelente resposta imagiológica a 1 ciclo de tratamento e elevado risco de recorrência se nova administração de R-CHOP, pelo que foi decidido tratamento do linfoma com esquema de 2ª linha (ICE), com obtenção de Remissão Completa, atualmente 18 meses e completa recuperação clínica.

Caso 2: Trata-se de uma doente de 68 anos, com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin Clássico, esclerose nodular, estágio avançado, internada em contexto de choque séptico de ponto de partida urinário após 4º ABVD. Após resolução componente séptico, apresentava perfil tensional alto, de difícil controle, associando-se após 5 dias, quadro agudo de cefaleias, alterações visuais e períodos de desorientação tempo-espacial. Realizada inicialmente TC CE urgente, que mostrou alteração difusa da substância branca, sugestiva de PRES, posteriormente hipótese corroborada pela RMN CE. Admitida na Unidade de Cuidados Intensivos para tratamento agressivo da HTA maligna, mantendo-se sempre score Glasgow 14-15 e com completa resolução dos achados neurológicos. Atendendo ao risco de recorrência com nova administração de ABVD e perante várias complicações prévias e documentação de Resposta Completa em PET, foi decidido suspender quimioterapia, estando atualmente a doente em Remissão Completa há 12 meses e com completa recuperação clínica.

Discussão: Para além da importância do diagnóstico atempado para tratamento de suporte agressivo, nomeadamente controle tensional, fulcral para reversibilidade das alterações neurológicas, estes dois casos ilustram o desafio subsequente do tratamento da doença de base. É determinante avaliação do risco-benefício na nova administração das drogas com potencial risco de recorrência do quadro, não negligenciando o tratamento do linfoma.

Conclusão: Dada a raridade do quadro e carência de evidência na literatura, a divulgação e discussão destes casos é fundamental para manter um elevado índice de suspeição de modo a que sejam detetados atempadamente, para suporte e investimento intensivo, atendendo inclusive à reversibilidade do quadro.

PO18

### PRÁTICA TRANSFUSIONAL NO INTERNAMENTO DE ONCOHEMATOLOGIA

*Mariana Gradim<sup>(1)</sup>; Maria Rosales<sup>(1)</sup>; Mário Mariz<sup>(1)</sup>; Luísa Lopes Dos Santos<sup>(1)</sup>*

(1) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA PORTO

**Introdução:** O doente oncohematológico, pelas características da doença e dos tratamentos associados, está dependente de um consumo transfusional com características particulares e que não está completamente isento de risco. Assim, sendo os componentes sanguíneos de biodisponibilidade limitada, é importante que a prática transfusional seja clinicamente consensual, segura e eficaz.

**Objetivo:** Descrever a prática transfusional de concentrados eritrocitários (CE) no internamento de Oncohematologia do Instituto Português de Oncologia do Porto (IPOP).

**Material e métodos:** Estudo retrospectivo, descritivo, dos episódios transfusionais com CE em doentes internados no serviço de Oncohematologia entre 01/07/2021 e 31/12/2021. Os dados foram obtidos mediante a consulta do sistema informático SIBAS® e dos processos clínicos eletrónicos (Mural-D®), e posteriormente tratados no Microsoft Excel®. De acordo com a norma da DGS nº039/201 - Utilização Clínica de Concentrado de Eritrócitos no Adulto - os critérios de transfusão considerados adequados foram: anemia sintomática, hemorragia aguda, reposição peri-operatória, anemia no doente sob radioterapia ou com doença cardíaca isquémica [hemoglobina(Hb)<9g/dL] e anemia com Hb≤7g/dL.

**Resultados:** Entre julho e dezembro de 2021 foram transfundidas 563 unidades de CE, a um total de 84 doentes, num universo de 173 internamentos com duração média de 15,1 dias, a maioria dos quais de doentes sob QT/RT (93%). Em média houve 2,1 internamentos/doente. O índice transfusional do doente oncohematológico internado foi de 6,7 CE/doente, constatando-se um acréscimo do mesmo desde 2017 (5,3). Verificou-se que, em 2021, este índice foi superior ao dos restantes doentes do IPOP (4,0). Os doentes apresentavam uma mediana de idades de 63 anos (mín:21; máx:81) e uma distribuição semelhante entre géneros (51% do sexo feminino). Os principais motivos de internamento foram a realização de quimioterapia (36,4%), suporte de aplasia (23,1%) e neutropenia febril (10,4%). Os diagnósticos oncológicos principais foram Linfoma Não-Hodgkin (39%), Leucemia Mielóide Aguda (30%), Leucemia Linfóide Aguda (10%), Mieloma Múltiplo (6%), Síndrome Mielodisplásico (5%). O valor médio de Hb pré-transfusional foi de 7,1±0,6g/dL (mín:4,2; máx:9,2), sendo que na maioria dos casos (n=301; 56%) o valor de Hb pré-transfusional se encontrava entre 7 e 8g/dL e em 41% dos casos era ≤7g/dL. O valor médio de Hb pós-transfusional foi de 8±0,9g/dL (mín:4,2; máx:11,4), sendo o rendimento transfusional médio de 0,95 g/dL. Foram efectuados no total 538 pedidos transfusionais, a maioria solicitando apenas 1 CE (n=513; 95,4%). Houve 25 pedidos de 2 CE (4,6%), dos quais 22 para doentes com Hb inferior a 7 g/dL.

Não se registou nenhum pedido de 3 CE. Os principais motivos de transfusão foram: Anemia com Hb  $\leq$  7g/dL (30,4%); Anemia sintomática (16%) - nomeadamente por astenia (61,1%), dispneia (26,7%), hipotensão (18,9%) e lipotimia (12,2%); Hemorragia aguda (8%) – mais frequentemente hemorragia digestiva baixa (31,1%), epistáxis (17,8%) e metrorragia (15,6%); Reposição peri-operatória (2,1%). Após consulta do processo clínico e estudo analítico dos doentes verificou-se que 56,8% das transfusões realizadas tinham explícitos os critérios da norma da DGS. Nas restantes o motivo transfusional não estava registado. A incidência de aloimunização detetada foi de 2,4% (n=2), tendo sido identificados um aloAnti-C e um aloAnti-E. De referir ainda três possíveis reações transfusionais (0,5%) - uma reação alérgica moderada, uma febril não hemolítica e uma de sobrecarga volémica.

Conclusão: O perfil das transfusões de CE no internamento de Oncohematologia foram pacientes com linfomas não-hodgkin e leucemias agudas, sob QT/RT, internados para início de tratamento ou suporte de aplasia, com Hb pré-transfusional  $<8$ g/dL, sendo os principais motivos para pedido de transfusão o valor de Hb  $\leq 7$ g/dL e anemia sintomática, com uma baixa taxa de aloimunização ou reações transfusionais. No geral, a prática transfusional considerou-se adequada e de acordo com a evidência científica atual.

PO19

### LEUCEMIA DE PLASMÓCITOS: CASUÍSTICA DE UMA DOENÇA RARA

*Dina Rochate<sup>(1)</sup>; Isabel Oliveira<sup>(2)</sup>; JM Mariz<sup>(2)</sup>*

(1) HOSPITAL DIVINO ESPIRITO SANTO | PONTA DELGADA (2) INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA PORTO

**Introdução:** A Leucemia de Plasmócitos (LP) é uma entidade muito rara, distinguindo-se das restantes discrasias de plasmócitos por características específicas e mau prognóstico. Em 2021, o IMWG propôs a revisão dos critérios de diagnóstico, que atualmente se definem pela presença de  $\geq 5\%$  de plasmócitos circulantes. A LP pode dividir-se em primária (LPP), quando ocorre na ausência de antecedente de Mieloma Múltiplo (MM), representando 60-70% de todos os casos, e secundária, se relacionada com MM refratário ou em recaída. A apresentação clínica é caracterizada por sintomas inespecíficos e a resposta ao tratamento é geralmente insatisfatória.

**Objetivo:** Pela raridade desta entidade, o presente trabalho tem como objetivo caracterizar a população de LP.

**Material e métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e descritivo de um único centro. Foram incluídos doentes diagnosticados com LP entre janeiro de 2013 e dezembro de 2022, com descrição demográfica, características clínicas e resultados. Os dados foram colhidos a partir de registos clínicos e analisados com IBM SPSS v27. **Resultados:** Sete casos de LP foram identificados, mas quatro casos foram excluídos por terem sido referenciados apenas para realização de transplante de progenitores hematopoiéticos (TPH), mantendo seguimento na Instituição de origem. Em 10 anos, foram identificados 3 doentes, todos com LPP. Todos os doentes eram do sexo feminino. A mediana de idades foi de 57 anos (47 – 68 anos). Os sintomas mais frequentes foram dor óssea (3/3 doentes), astenia (3/3 doentes) e perda ponderal (1/3 doentes). O exame físico revelou a presença de plasmocitoma na cavidade oral de um doente. O estudo imagiológico revelou osteólise óssea em todos os doentes, sobretudo na região lombar (L1). A RMN demonstrou massa intracanal e compressão da cauda equina em 1 doente. Todos os doentes apresentavam anemia normocítica normocrômica, com a mediana de hemoglobina de 7,8g/dl (6,0 – 10,3) e trombocitopenia, com valor plaquetar mediano de  $15 \times 10^9/l$  (13 – 109). A leucocitose mediana foi de  $13,1 \times 10^9/l$  (4,5– 20), com uma mediana de 7% de plasmócitos anormais (6,2 – 48%) em sangue periférico. A hipercalcemia ocorreu em 2/3 doentes, a lesão renal aguda ocorreu em 1 doente e a hipoalbuminemia ocorreu em todos os doentes. A mediana de LDH foi de 600U/l (267 – 653). O componente-M identificado foi IgA e Cadeias Leves. A avaliação medular revelou mediana de plasmócitos anormais de 74% (61 – 78). A del17p foi a única alteração genética detetada (1/3 doentes). Os 3 doentes foram tratados com esquemas de quimioterapia baseados no protocolo VTD (Bortezomib, Talidomida e Dexametasona). Um dos doentes cumpriu o protocolo sem Talidomida (por neuropatia G3), associado a PACE (Cisplatina, Doxorubicina, Ciclofosfamida e Etoposídeo), acabando por falecer por progressão de doença (PD) em menos de um mês. Outro doente apresentou recaída da doença 3 meses após VTD e cumpriu Tacydex (Talidomida, Ciclofosfamida, Dexametasona), seguida por TPH autólogo, com RC, mas com PD após 3 meses. Outro doente obteve resposta completa após VTD, mas com PD antes do TPH autólogo, encontrando-se atualmente a cumprir 2ª linha com Daratumumab e Dexametasona.

O tempo de sobrevivência mediano foi de 9 meses (16 dias – 19 meses), sendo que um doente se encontra vivo e em tratamento.

Conclusões: Os resultados apresentados descrevem que os doentes com LP apresentam características clínicas e laboratoriais mais agressivas, quando comparados com outras discrasias de plasmócitos, tal como descrito na literatura, apesar dos avanços nos regimes de tratamento. Apesar de serem poucos doentes, demonstra-se o mau prognóstico desta doença através da parca resposta aos tratamentos propostos e do tempo de sobrevivência. Em Portugal, são necessários estudos multicêntricos ou unicêntricos com tempo de observação mais alargado, para inclusão de maior número de casos e assim permitir uma melhor avaliação e tratamento destes doentes.

PO21

### EOSINOFILIA EXTREMA: UMA ENTIDADE RARA

*Pedro Jorge Pinto<sup>(1)</sup>; Teresa Melo<sup>(1)</sup>; Margarida Dias<sup>(1)</sup>; Henrique Coelho<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR VILA NOVA DE GAIA / ESPINHO E.P.E.

Contexto: A eosinofilia periférica é uma alteração hematológica geralmente encontrada no contexto de infeções, reações e condições alérgicas, doenças imunológicas ou associada a neoplasia, podendo também ocorrer de forma idiopática.

Reportamos o caso de uma doente que desenvolveu eosinofilia extrema.

Caso Clínico: Doente do sexo feminino, 54 anos, não fumadora, com o diagnóstico em 2017 de adenocarcinoma do pulmão com EGFR, ALK e ROS-1 negativos e PD-L1 > 50%. Apresentava metastização hepática, pulmonar e óssea.

Foi submetida a 7 linhas terapêuticas de quimioterapia e/ou imunoterapia desde 2017. Documentada metástase cerebral única em 2021, tendo realizado neurocirurgia e RT com estabilização da doença cerebral.

Em julho de 2022, documentada, pela primeira vez, eosinofilia de 1130/uL. Em Agosto de 2022, por evidência de progressão da doença neoplásica pulmonar (desta vez ALK+), iniciou Lorlatinib (um inibidor do ALK). Três meses depois (outubro de 2022), verificou-se aumento da eosinofilia (2500 /uL), sem resolução mediante tratamento com Albendazol.

Em janeiro de 2023 recorreu ao SU por vômitos, astenia, anorexia e emagrecimento com uma semana de evolução, sem queixas respiratórias, outras queixas gastrointestinais ou cutâneas, estando apirética. No estudo analítico apresentava anemia microcítica de novo (Hgb 8,4 g/dL), leucocitose de 122.000/uL, neutrofilia de 35.000/uL, eosinofilia de 76.000 /uL, monocitose de 8.000 /uL. O esfregaço de sangue periférico apresentava eosinófilos hipogranulares e vacuolização de neutrófilos.

Da análise bioquímica, a realçar aumento da LDH de 832 U/L (N 135-214) e elevação de novo da  $\gamma$ -GT de 269 U/L (N 5-61) e da fosfatase alcalina 500 U/L (N 35-104), apresentando PCR de 21.75 mg/dL. A radiografia de tórax apresentava infiltrados nodulares difusos.

A doente foi medicada com prednisolona 1mg/kg/dia, no entanto, sem resposta, verificando-se agravamento da anemia, leucocitose e LDH, atingindo eosinofilia de 129.000/uL, neutrofilia de 115.000/uL, monocitose de 12.000/uL, num total de 279.000 leucócitos /uL. O doseamento da IgE e triptase sérica era normal. O TAC CTAP demonstrou estabilidade das lesões pulmonares, adenomegalias estáveis nas cadeias mediastínicas, hepatomegalia franca (25,5 cm) com progressão dimensional dos múltiplos nódulos hepáticos, sugestivos de metastização. Sem derrame pleural ou pericárdico. Esplenomegalia ligeira de 13,7 cm. O estudo de autoimunidade e marcadores víricos foi negativo.

Realizou estudo medular que excluiu doença hematológica primária e envolvimento medular pela neoplasia do pulmão. As mutações BCR-ABL, JAK2 V617F, FIPL1L1-PDGFR alfa e cKIT foram negativas. Aguarda resultado das mutações do FIP1L1-PDGFR beta e FGFR1.

Não suspendeu Lorlatinib devido à possibilidade de progressão rápida da doença pulmonar, documentada nos casos de suspensão abrupta.

Entretanto, em poucos dias, adquiriu infecção por Sars-Cov2, com agravamento clínico da doente e eventual desfecho fatal.

Discussão: A hipereosinofilia da magnitude deste caso é extremamente rara, havendo poucos casos reportados na literatura. É geralmente associada a leucemia eosinofílica crônica ou reações de hipersensibilidade severas, podendo ainda mais raramente surgir com outras patologias como linfoma de Hodgkin ou infecções por parasitas. Há casos descritos de eosinofilia secundária ao Lorlatinib, embora nunca tenha sido documentada desta ordem de grandeza.

Neste caso, a eosinofilia extrema poderá ser uma manifestação paraneoplásica do adenocarcinoma do pulmão em progressão ou secundária ao Lorlatinib.

PO22

### PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR SOLITÁRIO - CASO CLÍNICO

*Filipa Seixas<sup>(1)</sup>; Ana Maria Hortas<sup>(1)</sup>; José Luís Sousa<sup>(1)</sup>; Francisco Cuba<sup>(1)</sup>; Bruno Mesquita<sup>(1)</sup>;  
Rita Tenreiro<sup>(1)</sup>; Marisol Guerra<sup>(1)</sup>; Luís Rocha<sup>(2)</sup>; Manuel Justino Cunha<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR TRÁS OS MONTES E ALTO DOURO E.P.E (2) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DO PORTO E.P.E.

**Introdução:** As neoplasias de plasmócitos são cada vez mais frequentes na população mundial. Estas podem subdividir-se em mieloma múltiplo, plasmocitoma ósseo e plasmocitoma extramedular. O plasmocitoma extramedular solitário é muito raro, correspondendo a 3% dos casos, sendo o seu diagnóstico mais frequente na faixa etária entre 50-60 anos e predominantemente no sexo masculino. A localização extramedular mais frequente é na região da cabeça e pescoço, nomeadamente na via aérea superior (seios perinasais). No entanto, pode desenvolver-se noutras localizações anatómicas desta região como por exemplo o seio esfenoidal.

**Caso clínico:** Sexo masculino, 71 anos, autónomo, com antecedentes pessoais de doença hepática crónica associada ao álcool, hipertensão arterial essencial, doença pulmonar obstrutiva crónica e excisão de quisto de cordas vocais em 2013. Hábitos tabágicos ativos e em abstinência alcóolica há 1 ano. Em setembro de 2022 inicia clínica de cefaleia occipital-parietal e diplopia unilateral à direita. Associadamente teve um episódio único de ataxia com alteração da linguagem. Recorreu ao seu Médico Assistente sendo objetivado uma ptose palpebral direita, sem alterações visuais ou da campimetria. Realizou uma Tomografia Computadorizada de crânio que evidenciou lesão do clivus destrutiva/expansiva mas regular. Foi encaminhado para consulta de Neurocirurgia e em outubro de 2022 foi internado eletivamente para realização de biópsia endoscópica por via transesfenoidal cujo estudo histológico evidenciou uma neoplasia de morfologia plasmocitária com marcação para CD138 e CD56, existindo restrição para cadeias Kappa. Posteriormente foi encaminhado para consulta de Hematologia Clínica para continuação de cuidados e estadiamento. Na primeira consulta mantinha sintomatologia neurológica e ptose palpebral. Analiticamente apresentava um hemograma e esfregaço de sangue periférico sem alterações, velocidade de sedimentação de 21, eletroforese de proteínas séricas com componente monoclonal 0.4 (gamapatia monoclonal IgG/kappa), IgG: 1097, IgA 267, IgM 116, cadeias leves livres Kappa 1.79 mg/dL, Lambda 2.63 mg/dL, Razão K/L 0.68, função renal e ionograma sem alterações, cinética de ferro, vitamina B12 e ácido fólico normais, função hepática normal. Beta-2-microglobulina 2.30. Realizou mielograma: imunofenotipagem - aspirado medular normocelular com boa representação de todas as linhagens celulares.

Os plasmócitos representam <1% da celularidade medular, não sendo possível avaliar as características fenotípicas; morfologia: normocelular, numerosos adipócitos. Plasmócitos 0.3%. Citogenética da medula 46,XY com FISH negativo para del13, del17, t(4:14), t(11;14). O estudo de tomografia de positrões evidenciou captação anômala de FDG na região do clivus (com destruição óssea) e, de forma muito discreta, no seio esfenoidal adjacente, em provável relação com o plasmocitoma conhecido. Associadamente com envolvimento ganglionar hipermetabólico latero-cervical esquerdo nos níveis IB e IIA. O restante estudo não demonstrou outros focos de captação anômala de FDG que possam sugerir lesões mielomatosas de alto grau metabólico. Em contexto de consulta de grupo multidisciplinar de Hematologia foi decidido um plano terapêutico com radioterapia e corticoterapia. No total o doente realizou 4 semanas de radioterapia 40Gy dirigida à lesão e corticoterapia (dexametasona com switch para prednisolona, num total de 2 meses). Foi feita reavaliação da doença em janeiro de 2023 com constatação de resolução completa da sintomatologia (cefaleia, diplopia e ptose). Analiticamente sem alterações de relevo e com desaparecimento do pico monoclonal. Na tomografia de positrões de não apresentava alterações hipermetabólicas sugestivas de lesões neoplásicas malignas de alto grau metabólico em atividade na região esfenoidal.

Conclusão: O plasmocitoma extramedular solitário é uma entidade rara e a sintomatologia associada depende da localização da lesão. Por esse motivo o seu diagnóstico deve ser equacionado quando estão presentes sintomas do sistema nervoso central ou da via aérea superior. O tratamento de primeira linha tem como base a radioterapia, sendo que nalguns casos a excisão completa da lesão pode ser curativa. Estes doentes exigem um follow-up regular pelo risco de recidiva local ou evolução para mieloma múltiplo.

### PO23

#### EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO NO TRATAMENTO DE LINFOMA/LEUCEMIA DE BURKITT COM QUIMIOTERAPIA INTENSIVA ASSOCIADA A RITUXIMAB EM DOENTES COM E SEM INFECÇÃO POR VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

*Isabel Correia de Brito<sup>(1)</sup>; Pedro Bettencourt Medeiros<sup>(1)</sup>; Ana Carneiro<sup>(1)</sup>; Inês Carvalhais<sup>(1)</sup>; Fernanda Trigo<sup>(1)</sup>*

(1) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE SÃO JOÃO E.P.E.

**Introdução:** O Linfoma/Leucemia de Burkitt (LB) é um tipo de Linfoma Não-Hodgkin com comportamento altamente agressivo, frequentemente associado a imunossupressão. Esquemas de quimioterapia intensiva com rituximab demonstraram uma melhoria dos outcomes em doentes com LB, independentemente do estado de imunossupressão (incluindo infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana - VIH).

**Objectivos:** Avaliar os resultados (eficácia e segurança) do tratamento de LB com quimioterapia intensiva e rituximab em doentes VIH e não-VIH num centro terciário diferenciado em patologia hemato-oncológica

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo com recurso a consulta dos processos clínicos de todos os doentes com diagnóstico de LB tratados com o protocolo BURKIMAB-13 entre 2007 e 2022. A população foi subdividida em dois grupos considerando o status VIH ao diagnóstico e foram comparadas características clínicas e sociodemográficas, bem como avaliação da Taxa de Resposta Global, Sobrevivência Livre de Progressão (SLP) e Sobrevivência Global (SG). Foram também comparados os perfis de toxicidade relacionada com o tratamento.

**Resultados:** Foram avaliados 43 doentes no período de estudo, dos quais 31 não-VIH e 12 VIH. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas relativamente a características sociodemográficas (idade, género, performance status) e clínicas (sintomas B, infiltração medular, invasão do sistema nervoso central, doença bulky) ao diagnóstico, bem como número de ciclos realizados. A Taxa de Resposta Global foi de 91.7% nos doentes não-VIH e 90.9% nos doentes VIH ( $p=0.941$ ). A taxa de mortalidade foi de 41.9% nos doentes não-VIH e de 25% nos doentes VIH ( $p=0.303$ ). Com um follow-up mediano de 38 meses nos doentes não-VIH e 76 meses nos doentes VIH, os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em SG ( $p=0.288$ ) e SLP ( $p=0.527$ ). A taxa de SLP e SG aos 5 anos foi de, respectivamente, 73.3% e 60% para os doentes não-VIH e 80.8% e 75% para os doentes VIH. Os grupos apresentaram respostas semelhantes em termos de toxicidades, nomeadamente infecção e mucosite.

**Discussão:** Apesar do diferente estado de imunossupressão inicial, os doentes VIH e não-VIH apresentaram Taxas de Resposta Global sobreponíveis e não se documentaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a endpoints como SG e SLP, bem como em termos de toxicidades. No entanto, os resultados parecem indicar respostas mais favoráveis em doentes com infecção VIH, sendo que a ausência de significado estatístico poderá relacionar-se com o número reduzido de doentes na amostra analisada. Serão necessários estudos com um maior número de doentes para verificar se esta tendência se mantém e apresenta relevância estatística.

**Conclusões:** O esquema de quimioterapia intensiva com rituximab utilizado (BURKIMAB-13) apresenta perfil de eficácia e segurança semelhante em doentes com e sem infecção por VIH, mostrando, aparentemente, uma tendência a resultados superiores na população com infecção VIH.

MAJOR SPONSOR



GILEAD

SILVER SPONSORS

abbvie

AMGEN®

AstraZeneca

 Bristol Myers Squibb™

GSK

Janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson

 Pfizer

 Takeda

BRONZE SPONSORS

 astellas

 Incyte

Palex  
LUSOPALEX

 NOVARTIS

 Roche

sanofi