Reunião Anual SPH

17 | 19
Novembro | November
HOTEL SOLVERDE - ESPINHO

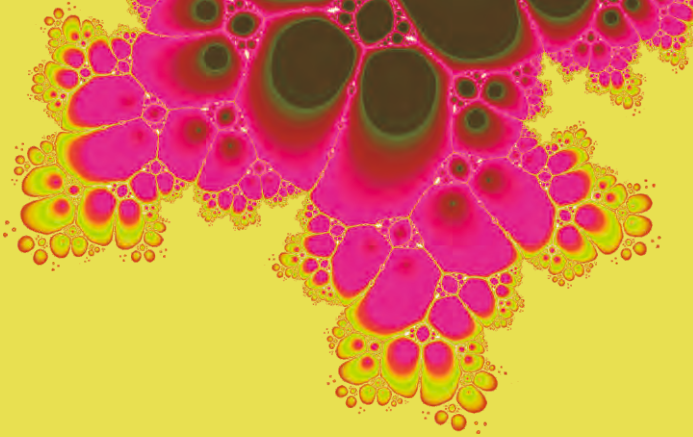
SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting

2016

LIVRO DE RESUMOS
ABSTRACTS BOOK

SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

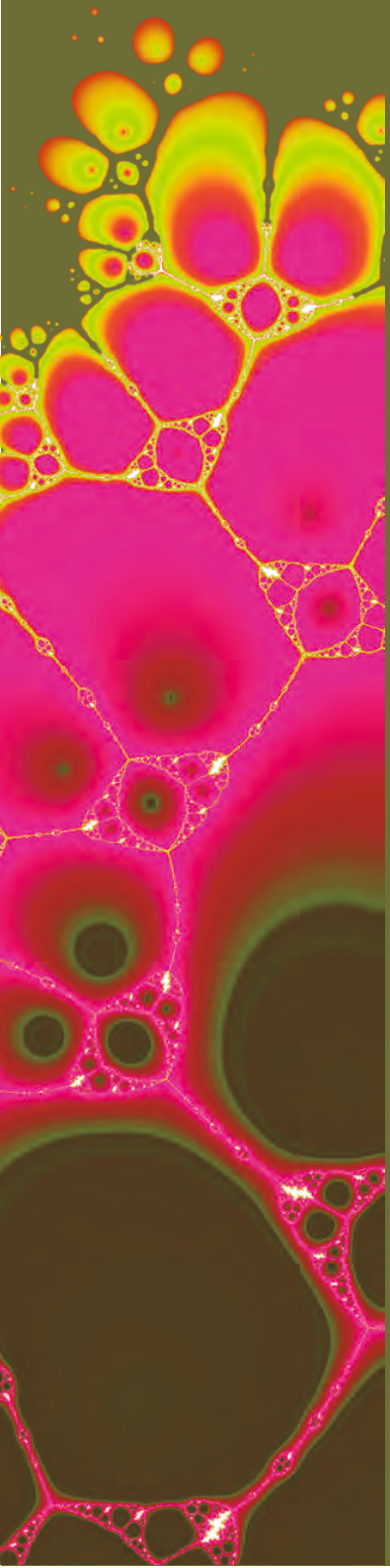


COMISSÃO CIENTÍFICA

Ana Bela Sarmento Ribeiro (C. H. U. Coimbra)
Graça Porto (C. H. Porto/H. S. António)
Ilídia Moreira (I. P. O. – Porto)
Joaquim Andrade (C. H. S. João)
Lurdes Guerra (C. H. L. Norte – H. S. Maria)
Manuel Sobrinho Simões (C. H. S. João)
Margarida Badior Ferreira (C. H. V. N. Gaia)
Nuno Miranda (I. P. O. – Lisboa)
Rita Coutinho (I. P. O. – Lisboa)
Rita Gerivaz (C. H. L. Central – H. Capuchos)
Tabita Magalhães Maia (C. H. U. Coimbra)
José Eduardo Guimarães (C. H. S. João)

COMISSÃO ORGANIZADORA (C. H. S. João)

José Eduardo Guimarães
Joaquim Andrade
Fernando Príncipe
Maria José Silva
Fernanda Trigo
Fátima Ferreira
Manuela Brochado
Jorge Cancela Pires
Rita Duarte
Ana Carneiro
Lucília Marques
Manuel Sobrinho Simões
Inês Carvalhais
Ricardo Pinto
Rui Bergantim
Eliana Aguiar



PALESTRAS

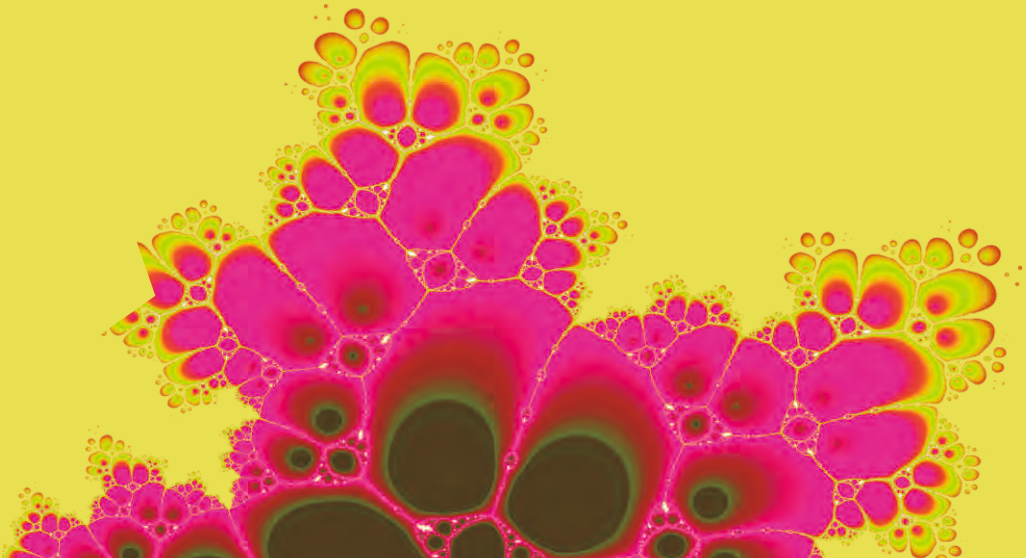
SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Reunião Anual

SPH

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting



17 de Novembro de 2016 10:00 – 11:00

CURSO II - SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO DAS SMD

Ricardo Pinto, António Almeida
(HSJ / IPOLx)

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogéneo de doenças clonais do sistema hemapoético caracterizadas pela produção ineficicaz das diferentes linhagens sanguíneas. Esta resulta em citopénias, que obrigam a suporte transfusional de eritrócitos e plaquetas e ao aumento de episódios infecciosos devido a neutropénia, e, inevitavelmente, na transformação para leucemia mieloide aguda.

A sua incidência é aproximadamente de 4 em 100,000 na população em geral mas aumenta para cerca de 30 em 100,000 na faixa etária com mais de 70 anos de idade.

Apesar de haver parâmetros moleculares de significado prognóstico, o diagnóstico dos SMD é baseado em características morfológicas e corroborado por outras características clinicas e analíticas.

Durante a sessão sobre diagnóstico das SMD será abordada a identificação dos doentes que poderão ter um diagnóstico de SMD e a marcha diagnóstica que deve ser seguida nestes casos. O foco principal da sessão serão os achados morfológicos que levam a um diagnóstico de SMD. As características displásicas em cada linhagem serão exemplificadas através de uma sessão prática interactiva com visualização de lâminas ao vivo.

18 de Novembro de 2016 09:25 – 09:50

PROGRAMA EDUCACIONAL I

FORMAS RARAS DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA

Tabita Magalhães Maia

O ferro é um elemento essencial para o normal funcionamento de muitas proteínas, participa em reacções redox vitais, no controlo da produção de energia e na síntese de DNA. O principal regulador da homeostase do ferro é a hepcidina, que nos últimos anos foi identificada como uma hormona chave no controlo da absorção de ferro. Nos estados fisiológicos, na presença de elevados níveis de ferro no organismo, a produção de hepcidina aumenta, reduzindo a absorção de ferro a nível intestinal e bloqueando a saída de ferro do sistema retículo-endotelial. O défice de hepcidina causa um aumento da saturação de transferrina, que é a característica unificadora e o principal achado bioquímico da maior parte das formas de Hemocromatose Hereditária (HH).

A Hemocromatose hereditária é um termo geralmente utilizado para definir um grupo de patologias congénitas caracterizadas por acumulação de ferro em órgãos parenquimatosos, principalmente o fígado, o que pode, potencialmente, resultar na sua lesão estrutural e funcional. A forma mais comum de HH é a associada a mutações no gene *HFE*, homozigotia para p.C282Y.

As formas raras de HH compreendem as formas não relacionadas com o *HFE*, como a hemocromatose juvenil, associada a variantes nos genes da hemojuvelina (*HFE2* ou *HJV*) ou hepcidina (*HAMP*), e hemocromatose com apresentação na idade adulta, resultante de variantes no gene do receptor de transferrina (*TFR2*) ou mutações de ganho de função no gene SLC4041 (forma "não clássica" da doença da ferroportin). Além destas formas também podem existir, mais raramente, heterozigotias compostas da p.C282Y com outra alteração no gene *HFE*.

A doença da ferroportin pode apresentar duas formas: a forma clássica e a forma não clássica. É uma doença autossómica dominante, causada por defeitos genéticos no gene *SLC40A1* que, na sua forma clássica, está associada à perda da função de exportação do ferro, com consequente sobrecarga hepática e esplénica, com baixa saturação de transferrina. Na forma "não clássica" há uma mutação que leva a um ganho de função (na exportação do ferro), pelo que os doentes apresentam uma sobrecarga de ferro com elevadas saturações de transferrina, e são classificados como uma forma rara de HH.

Serão abordadas, de forma sumária, as formas mais raras de HH, com particular incidência da doença da ferroportin, que pode ser um desafio no diagnóstico diferencial de outras causas de hiperferritinemia mais frequentes. Irão ser discutidas algumas estratégias diagnósticas de abordagem das hemocromatoses.

18 de Novembro de 2016 09:50 – 10:30

PROGRAMA EDUCACIONAL I

NEW CHALLENGES IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY

Michael Zimmermann

Iron supplements acutely increase hepcidin, but the duration and magnitude of the increase, its dose dependence, and its effects on subsequent iron absorption have not been characterized in humans. Better understanding of these phenomena might improve oral iron dosing schedules.

We investigated whether the acute iron-induced increase in hepcidin influences iron absorption of successive daily iron doses and twice-daily iron doses of 40 to 240 mg. In nonanemic young women with plasma ferritin ≤20 µg/L, 24 hours after iron doses ≥60 mg, serum hepcidin was increased ($P < .01$) and fractional iron absorption was decreased by 35% to 45% ($P < .01$).

With increasing dose, fractional absorption decreased ($P < .001$), whereas absolute absorption increased ($P < .001$). A sixfold increase in iron dose (40-240 mg) resulted in only a threefold increase in iron absorbed (6.7-18.1 mg). In study 3, total iron absorbed from 3 doses (2 mornings and an afternoon) was not significantly greater than that from 2 morning doses.

Providing lower dosages (40-80 mg Fe) and avoiding twice-daily dosing maximize fractional absorption.

The duration of the hepcidin response supports alternate day supplementation of iron in iron-deficient young women.

18 de Novembro de 2016 10:30 – 11:00

LIÇÃO

NOVAS PERSPECTIVAS NA IMUNOTERAPIA DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Bruno Silva-Santos
(Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa)

Cancer immunotherapy relies on the activation and anti-tumour functions of T lymphocytes. While immunomodulatory antibodies have recently made important advances in cancer treatment, for haematologic tumours the most promising results have recently come from cellular therapies. Thus, T cells can be extracted and manipulated *in vitro* to generate large numbers of anti-tumor effectors, which can induce complete, durable regression of certain cancers that are refractory to chemotherapy. Advances in gene transfer techniques have opened the way to targeting any tumor antigen for which an antibody can be identified.

T cells engineered to express high affinity antigen receptors based on antibody-like recognition, the so-called chimeric antigen receptors (CARs), can persist *in vivo* as memory T cells: a recent study demonstrated persistence beyond 14 years after infusion in patients (Oliveira et al. *Sci Transl Med* 2015). This represents a self-sustained durable reservoir of anti-tumor effectors, which contrasts with the short half-life of chemical drugs or antibodies. A major advantage of CARs is that they do not depend on MHC-restricted antigen recognition, which is often evaded by tumors in advanced stages of the disease. The greatest experience and most promising results from CAR T-cell trials have been with CD19-based targeting of B-cell malignancies, especially CLL and ALL.

In B-ALL, up to 93% complete responses have been recently reported by Riddell and colleagues (AAAS 2016). Patients experienced prolonged B-cell depletion (compensated by intravenous immunoglobulin administration) but the most toxicities were related to elevated serum cytokine levels and included hypotension, fevers and fatigue. These toxicities were transient but required protocol amendments discontinuing adjuvant interleukin-2 and reducing the cell dose. Notwithstanding the success of CAR-T cells in B-cell malignancies, the great challenge ahead is to extend it to other tumor types where a lineage marker is not a suitable target. In my laboratory we adopt a different approach, based on polyclonal γδ T lymphocytes.

These are important anti-tumour effectors due to their potent cytotoxicity and interferon-γ (IFN-γ) production, which underlie their non-redundant protective functions *in vivo* (Silva-Santos et al. *Nat Rev Immunol* 2015). Aiming at therapeutic translation of our research, we devised a clinical-grade cellular product composed of *in vitro* activated and expanded human γδ T-cells that selectively recognize malignant (but not normal) leukocytes (Almeida et al. *Clin Cancer Res* 2016). This subset expresses the Vdelta1 TCR and a broad repertoire of natural killer receptors, including NKG2D and the natural cytotoxicity receptors (NCRs), NKp30, NKp44 and NKp46. Critically, NCR expression is absent in freshly-isolated γδ T-cells but is selectively induced on Vdelta1 T-cells by a cocktail of cytokines and TCR agonists.

NCR expression endows these lymphocytes, termed Delta One T (DOT-) cells®, with enhanced cytotoxicity against lymphoid and myeloid leukaemia cells *in vitro*. Importantly, DOT-Cells® were able to target and eliminate chemoresistant acute myeloid leukaemia cells. We further employed xenograft models of human leukaemia (AML and CLL) to show that DOT-Cells® were strikingly capable of inhibiting tumour growth and dissemination (Almeida et al. *Clin Cancer Res* 2016). These data provide the proof-of-concept for pioneering the adoptive transfer of DOT-Cells® in future leukaemia clinical trials.

18 de Novembro de 2016 11:30 – 12:00

LIÇÃO BELÉN GOMEZ

BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS DO TUMOR E DO MICROAMBIENTEEM LBDGC: VIRTUDES E LIMITAÇÕES DA IMUNOHISTOQUÍMICA

Rita Coutinho

Na última década assistimos a uma melhoria sem precedente nas taxas de cura e sobrevivência global dos doentes com linfoma B difuso de grandes células (LBDGC). No entanto 40% são refractários ou recaem após quimioimunoterapia e são dificilmente resgatados. Até à data apenas a idade, a estratificação pelo International Prognostic Index (IPI) e alterações genéticas que definem linfomas intermédios foram usadas em ensaios clínicos para seleccionar doentes com LBDGC de alto risco para tratamentos experimentais. No entanto estas características não são representativas da heterogeneidade biológica nesta entidade. Isto reflecte o conhecimento limitado que temos sobre definição de prognóstico em LBDGC.

A caracterização molecular em LBDGC está a criar a oportunidade para um tratamento personalizado em doentes de alto risco. De forma a que tratamentos dirigidos tenham sucesso é no entanto necessário existirem estratégias robustas de segregação dos doentes nos diferentes grupos moleculares. Embora a técnica de *gene expression profiling* (GEP) seja o método gold standard para a definição *célula de origem* (COO), não existe no presente um método validado para análise de arrays de expressão génica, o que pode conduzir a resultados variáveis. Este facto conduziu investigadores a desenvolver metodologias utilizando imunohistoquimica (IHQ) e o método de Hans está a ser usado presentemente para identificar doentes com LBDGC não-GC em ensaios clínicos para tratamentos específicos. No nosso primeiro estudo, através de uma comparação sistemática de nove algoritmos de IHQ para a classificação da COO numa série de 300 doentes com LBDGC, documentamos que a concordância entre os métodos é baixa (<21%). Para além disso confirmamos que nenhum dos algoritmos apresenta valor prognóstico o que suporta que a IHQ não representa uma alternativa adequada a métodos moleculares para ser usada na prática clínica.

Os estudos de GEP também sugeriram que o microambiente tumoral pode providenciar biomarcadores prognósticos em LBDGC na era da quimioimunoterapia. A maioria dos autores utilizou IHQ para enumerar e caracterizar funcionalmente o microambiente do LBDGC. No nosso segundo estudo, através da comparação de dois métodos semi-automatizados de análise de IHQ, demonstramos que os mesmos geram resultados reprodutíveis, adicionando a robustez necessária e não antes documentada à analise de IHQ do microambiente em linfoma. Assim, métodos semi-automatizados devem substituir a análise manual de IHQ no futuro. Finalmente, através de uma análise estatística robusta, propomos que a expressão de CD3 e FoxP3 deve ser validada como preditora de resposta ao R-CHOP em ensaios clínicos.

Embora estejam descritos um variado número de mecanismos pelos quais as células tumorais influenciam a função dos macrófagos, actualmente conhecemos pouco da polarização funcional destas células em LBDGC em humanos. No nosso terceiro estudo analisamos por GEP macrófagos seleccionados através de *cell sorting* de amostras de LBDGC. Demonstramos que existe heterogeneidade molecular nos macrófagos de LBDGC uma vez que as amostras não se segregam por análise hierárquica não supervisionada de amostras de gânglio reactivo. Identificamos 202 genes diferencialmente expressos entre macrófagos de LBDGC e de controlos reactivos. A anotação funcional destes genes suporta que sejam macrófago-específicos. Também detectamos que os macrófagos de gânglios envolvidos por LBDGC apresentam uma activação funcional bidireccional M1 e M2, o que põe em questão o conceito sugerido na literatura de que os macrófagos associados a linfoma apresentam um transcriptoma M2 predominante.

Finalmente, utilizando técnicas de imuno-fluorescência, demonstramos que os macrófagos de LBDGC expressam proteínas associadas a activação funcional M1 e M2, corroborando a heterogeneidade das células imunes nesta entidade.

18 de Novembro de 2016 12:00 – 13:15

LIÇÃO ABEL SALAZAR

ABEL SALAZAR E O SANGUE
António Coimbra

As principais descobertas no ovário e no rim, além do método tano-férrico, ocorreram antes da demissão compulsiva de Salazar em 1935. Daí até à morte, 1946, simples bolseiro em Farmácia, voltou-se para o sangue, intrigado com os tingimentos intracelulares pelo tano-férrico.

O metamielócito continha um Golgi volumoso de cujo ParaGOlgi brotavam numerosos *grânulos tanófilos* contendo peroxidase (grânulos primários) que preenchiam *o* citoplasma até às primeiras células em banda já no sangue periférico, os *paquineutrófilos*. A área tanófila diminuía de extensão, em seguida, nos *metaneutrófilos*.

Nos PMN's os *leptoneutrófilos*, desapareciam os grânulos tanófilos e o aparelho de Golgi. Para Salazar esta sequência era critério mais seguro que a lobulação nuclear para avaliar a potencialidade mielopoiética da medula óssea e o envelhecimento celular, tendo construído 42 quadros com exemplificação de todos os desvios.

Com Adelaide Estrada mostrou também que o Golgi do metamielócito nos esfregaços dessecados sob humidade controlada herniava até à periferia da célula, o que provava ser um organelo vivo.

A microscopia electrónica veio a confirmar boa parte dos dados sobre o Golgi.

18 de Novembro de 2016 12:00 – 13:15

LIÇÃO ABEL SALAZAR

UM HORIZONTE E AS SUAS GEOGRAFIAS

Maria de Sousa
(University of Porto and Weil Cornell Medicine)

The lecture will first review briefly two concepts put forward last century: ecotaxis (1971) and a postulated role for the immune system in the surveillance of iron toxicity (1978).

For the clinician it will illustrate how slowly a question in Science can move (with luck) to approaching disease and helping the patient or the person at risk of a genetic disease (hereditary hemochromatosis as model). A challenge I consider part of "a visible world".

The more "invisible world" consists in the acquisition of knowledge. Luck, much work of others, work form our groups in Porto, have produced growing evidence for the toxicity of iron and heme, the pro-inflammatory effect of hemolysis, the capacity of lymphocytes to uptake non transferrin bound iron (NTBI), experimental models of iron overload in lymphocyte defective mice, the key role of the splenic macrophage in the hepcidin - ferroportin axis, and the influence of iron gene mutations (HFE, TfR1) in immune system development (2015).

Time allowing the lecture will close rephrasing a starting question: *Could the central role played by heme in the circulation of the blood, represent an evolutionary paradox that seeks to be constantly resolved by the white blood cell circulation?*

19 de Novembro de 2016 09:00 – 10:20

PROGRAMA EDUCACIONAL II

WHAT DID PHYSICIANS LEARN FROM QUALITY OF LIFE STUDIES IN CLINICALS TRIALS IN LEUKAEMIA?

Laura Cannella

The concept of quality of life (QoL) is used in medicine for measuring a patient's subjective view of overall well-being. The most promising use of the QoL concept is as an outcome measure in clinical trials wherein it more accurately characterizes drug- or disease-related effects. Some evidences from hematologic clinical research (i.e. carfilzomib in multiple myeloma) have further proved that physician collected toxicity reports did not exactly estimate patient's perspective on the daily life impact of oncologic diseases or treatment-related adverse events.

Furthermore, collection of QoL in hematology can importantly contribute to treatment overall assessment and clinical decision-making process. The additional value of a rigorous and systematic capture of patient perspective is outlined by the recent development and validation of patient-reported outcome (PRO) measure system as a companion to the well-known 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) system to document and grade symptomatic adverse events. In recent hematologic clinical research, the consideration of QoL has been useful to improve precision and patient-centeredness of treatments and, more importantly, to achieve new drug approval by regulatory authorities (i.e. ruxolutinb in myelofibrosis). Moreover, the integration of physician-reported outcomes (survival, safety and tolerability) and patient-reported outcome (QoL and symptom burden) can help physicians to better inform patients on the possible effects of their treatments as well as to select alternative treatment.

The introduction of all-trans-retinoic acid plus arsenic trioxide (ATO + ATRA) scheme in the first-line-therapy of non-high risk acute promyelocytic leukemia is supported by its non-inferiority results, in term of long-term survival and physician reported tolerability, compared to standard chemotherapy. Moreover, the selection of ATO + ATRA scheme is also matched by beneficial advantages in QoL aspects.

Finally, QoL data collected in MDS patients has recently suggested that specific aspect of quality of life, such as fatigue, have a prognostic significance in high-risk MDS patients, therefore increasing the potential informative assessments easily applicable in routine practice.

19 de Novembro de 2016 10:20 – 10:50

LIÇÃO

THE ROLE OF MICROBIOME IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANT

Daniela Weber

Since the observation of van Bekkum in 1974 that germfree mice develop no acute intestinal Graft-versus-Host Disease (GvHD) the intestinal microbiota has been in the focus of pathophysiological considerations in the setting of allogeneic stem cell transplantation (ASCT).

In the last years, new techniques like 16S rRNA analyses have provided deeper insights into the composition of intestinal microbiota and have contributed crucially to our understanding of microbiota in this field. During the course of ASCT a loss of intestinal microbiome diversity has been observed, which is more pronounced in patients with acute intestinal GvHD and during treatment with systemic broad spectrum antibiotics.

The loss of particularly commensal bacteria, e.g. Clostridiales seems to affect outcome of ASCT recipients, because their metabolites like indole and short chain fatty acids contribute to the maintenance of immunological homeostasis and to the regulation of epithelial integrity and anti-inflammatory cytokines by inducing regulatory T-cells. A major risk factor associated with intestinal microbiota disruption is the administration of systemic antibiotics broadly used for prophylaxis and treatment of neutropenic infections in patients undergoing ASCT.

In the literature there is an increasing evidence that the kind of antibiotics used for either treatment or prophylaxis of neutropenic infections has an crucial impact on intestinal microbiota composition as well as outcome of ASCT recipients.

In conclusion, the composition of intestinal microbiota seems to play an important role in the setting of ASCT and might contribute to the success or failure of this highly complex therapeutic procedure.

19 de Novembro de 2016 11:15 – 13:00

SIMPÓSIO CONJUNTO EHA/SPH

WHAT EHA WOULD EXPECT OF NATIONAL SOCIETIES, WHAT NATIONALSOCIETIES CAN EXPECT FROM EHA? AND THE BIG CHALLENGE OFHAEMATOLOGY EDUCATION

Gert Ossenkoppele
(EHA Board)

What can EHA offer...

EHA Education program

Onsite

1. Tutorial meetings: Request-based & long term collaboration
2. SWG meetings: call for interest
3. Outreach meetings: joint symposia, congress highlights, specific meetings
4. Annual congress

Online

1. EHA Learning Center: (accredited) online learning activities (clinical cases), congress materials and scientific articles
2. Online Masterclasses – Classical & Bitesize
3. Competence survey
4. CV Passport & European Curriculum
5. Guidelines

In development:

6. Projects to create new content and active learning formats
7. The Online European Exam

Possibilities to collaborate with National Societies; some suggestions

- EHA Learning Center
- Educational meetings
- European knowledge test
- Systematically measure needs in hematology education
- EHA guidelines
- Stronger connection between NSs Presidents/leadership & NSs Linkers

19 de Novembro de 2016 11:15 – 13:00

SIMPÓSIO CONJUNTO EHA/SPH

AML: BEYOND 3 + 7
Gert Ossenkoppele
(EHA Board)

In this presentation I will focus on induction treatment of AML and also on minimal residual disease assessment as method to guide therapy after induction and probably useful in the near future as surrogate endpoint to facilitate fast drug approval.

Current management includes induction chemotherapy in order to achieve complete remission(CR)followed by post remission treatment that either consists of several courses of chemotherapy or an autologous- or allogeneic stem cell transplantation. Many studies have been conducted in the past in an attempt to improve outcome but ost of them failed to show an improvement. A few approaches that have shown a clear clinical benefit will be discussed.

Nevertheless the outcome of the treatment of AML has improved over the last twenty years most probably because of better supportive care, antibiotics and antifungals and the appropriate usage and handling of allogeneic stem cell transplantation. Many new drugs are currently tested most probably they have to be combined with other effective drugs to tackle the leukemia at multiple targets concomitantly as early as possible rather than using targeted drugs as single agents with a narrow spectrum of activity. An example is the positive outcome of a Flt3 inhibitor (midostaurin) in combination with standard chemotherapy.

Although in the last 20 years only 2 new drugs were approved for AML the near future looks brighter. Now we have unraveled the biological mechanism of AML new targets are discovered leading to a explosion of new very interesting and in early phase of development promising drugs. A few will be discussed in more detail.

Prognostic factors determined at diagnosis are predictive for outcome while achievement of morphological CR is still an important endpoint during treatment. Residual disease after therapy may reflect the sum of all diagnosis and post-diagnosis resistance mechanisms/factors, its measurement could hypothetically be very instrumental for guiding treatment.

The possibility of defining residual disease(minimal residual disease: MRD) far below the level of 5% blast cells is changing the landscape of risk classification and have shown to be highly predictive for outcome.

19 de Novembro de 2016 11:15 – 13:00

SIMPÓSIO CONJUNTO EHA/SPH

BIOLOGY AND TREATMENT OF ADULT ALL

Robin Foà
(Hematology, Department of Cellular Biotechnologies and Hematology, "Sapienza" University, Rome, Italy)

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) affects individuals of all ages. In childhood, it is the most frequent type of cancer. Important advances have occurred over the years in the diagnosis, prognosis and management of adult and childhood ALL. A modern approach requires a rapid, broad and integrated biologic work-up at presentation in order to enable an accurate diagnosis and to define the "profile/signature" of the neoplastic clone of each case. This integrated approach allows also to stratify patients into prognostic subgroups to optimize the treatment algorithms, to implement – when applicable – targeted therapies and to monitor precisely the leukemic clone during the course of the disease. In virtually all ALL patients minimal residual disease (MRD) can in fact be accurately monitored by flow cytometry and PCR, and in many protocols treatment is diversified according to the MRD status during therapy.

Over the years the prognosis of childhood ALL has progressively improved with overall cure rates that are today in many centers or networks in the range of over 80%. In adult life, the prognostic likelihood still remains unsatisfactory. Nonetheless, important advancements have occurred in the management of adult patients. The prognosis of Burkitt leukemia (L3) and of adolescents/young adults has improved with the use of dedicated protocols. Ph+ ALL is an illuminating example of how the understanding of a specific genetic abnormality has led over time to the successful use of targeted therapies. The results obtained with tyrosine kinase inhibitors (TKI) – both alone and in combination with chemotherapy – as first line treatment for adult Ph+ ALL have in fact changed our approach to this condition in patients of all ages and impacted significantly on the clinical outcome. It is thus mandatory that the genetic abnormality is rapidly recognized at presentation.

In recent years, the impact of monoclonal antibodies (MoAb) in the clinical practice has been progressively shown. Very encouraging results have been obtained with the bispecific MoAb blinatumumab (directed against CD19 and CD3) in relapsed/refractory Ph- B-lineage ALL. This MoAb appears to be particularly promising for controlling/eradicating MRD.

More recently, it has been shown that an anti-CD22 monoclonal antibody conjugated to calecheamicin, inotuzumab ozogamicin, shows activity in refractory-relapsed ALL patients. Evidence has also been provided for the role of rituximab for the management of CD20+ ALL.
The availability of always more advanced technologies is allowing a progressively more refined characterization of ALL. This has enabled to recognize two further subgroups – early-T precursor (ETP) ALL and Ph-like ALL – associated with a poor prognosis.

Some of these cases may in the future benefit from innovative/targeted therapeutic strategies. In addition, the genetic landscape of ALL without known abnormalities is starting to be unraveled.

A close clinico-biologic network in support of multicenter clinical trials appears today a prerequisite tool for an optimal management of patients with ALL (as well as for other hematologic malignancies). Advancements in knowledge through the use of always more innovative technologies will help to further refine and personalize therapeutic decisions.

19 de Novembro de 2016 14:15 – 15:00

LIÇÃO EBMT

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION: CURRENT STATUS AND FUTURE PERSPECTIVES

Mohamad Mohty
(Hôpital Saint-Antoine, and Université Pierre & Marie Curie, Paris, France)

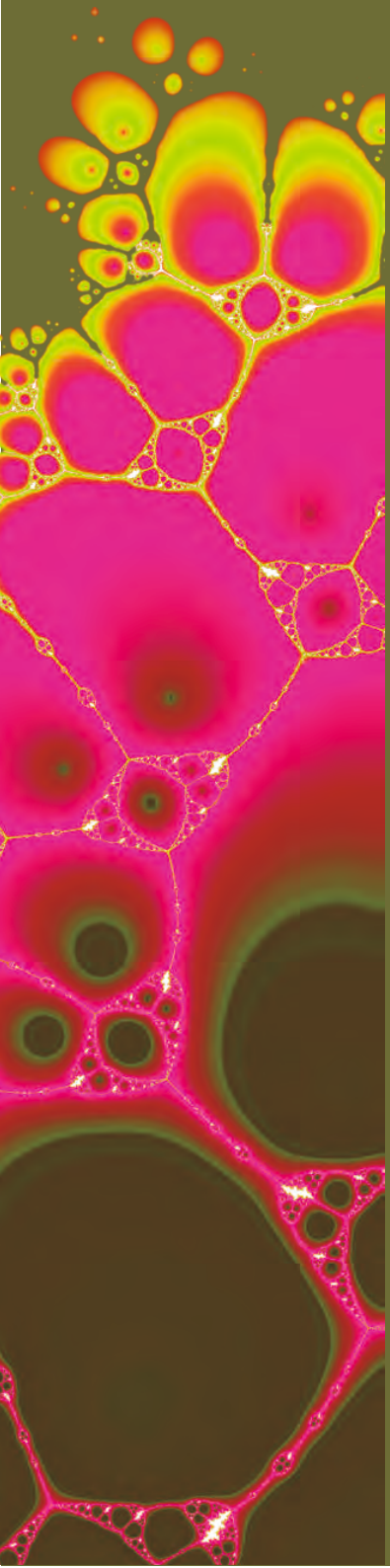
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a potentially curative treatment for a wide range of hematologic diseases. The allo-HSCT activity is rapidly growing worldwide. The practice of allo-HSCT has dramatically evolved over the last few years. Supportive care has improved and more and more elderly patients with comorbidities are being proposed to transplant. In addition, a better understanding of graft-versus-host disease (GVHD) pathophysiology has emerged, with advances in terms of therapy, prevention and treatment options expected for the near future.

From the donor choice standpoint, the advent of haploidentical donors is proving to be a viable option for patients in need of allo-HSCT, but without an immediately available well-matched human leukocyte antigen (HLA) sibling. Given the near immediate availability of haploidentical donors, along the high likelihood of a haploidentical match within a patient's first-degree family, haplo-SCT is becoming increasing attractive, particularly for patients with high-risk disease.

The safety and efficacy of the so-called reduced-intensity conditioning regimens have also dramatically improved, conducting to a wide development for the treatment of benign and malignant disorders. Such regimens demonstrated the feasibility of such transplants with limited non-relapse mortality (NRM) and promising survival rates.

In terms of future perspectives, the role of the microbiome is now being increasingly recognized in the pathogenesis of some of the transplant-related complications. Indeed, humans share a core microbiome and yet differ by genes, species, enterotypes (ecology) and gene count (microbiota diversity). The microbiome gene count / microbiota diversity is proving to be a key stratifier with diagnostic and prognostic value in several immune disorders including in the setting of allo-HSCT. It is now well established that dysbiosis creates an altered state of microbe-host symbiosis with auto-aggravating signals from both sides. On the other hand, dietary modulation of microbiome gene count is possible (i.e. with low glycemic index carbohydrates – high/diverse fiber diet).

Thus, microbiota modulation could be considered as a target for manipulation of GVHD reactions and a reinforcement strategy in current allo-HSCT approaches. This lecture will address some of the recent advances in this field and will also shed some light on potential perpsectives.



PALESTRAS
ENFERMAGEM

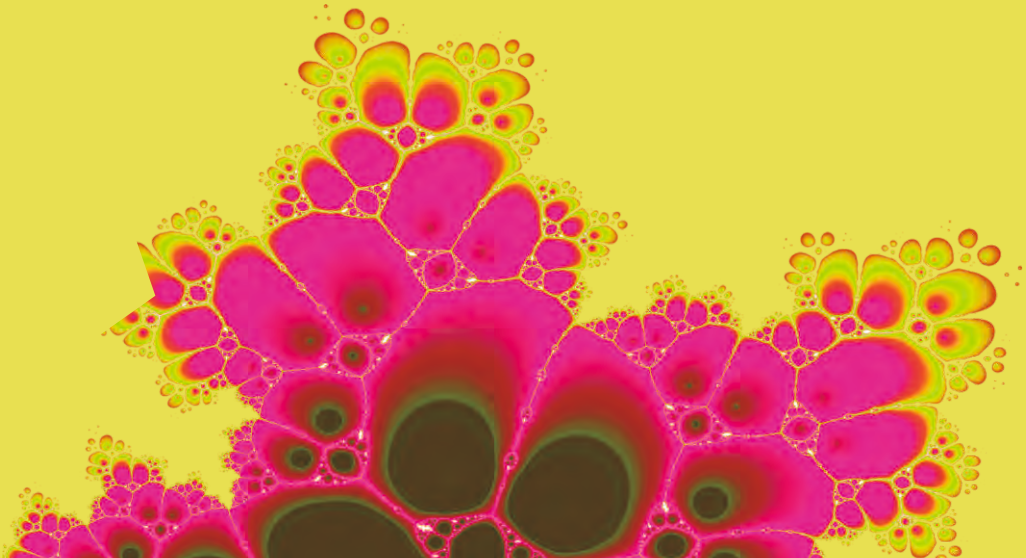
SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Reunião Anual

SPH

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting



18 de Novembro de 2016 09:00 – 11:00

MESA REDONDA I

A TERAPIA DE REIKI NOS DOENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS. O PASSADO E O PRESENTE. O MEU TESTEMUNHO

M. Zilda Alarcão
(Mestre de Reiki, Enfermeira Supervisora do CHSJ (aposentada em 2009) e Coordenadora do Voluntariado de Reiki nos Doentes Hemato-Oncológicos no CHSJ.)

A minha apresentação vai:

- Testemunhar a minha experiência nos doentes hemato-oncológicos, definindo e conceptualizando o Reiki como terapia holística (físico, mental, espiritual e emocional).

- Apresentar alguns estudos científicos que possam ajudar a conhecer e a compreender a Terapia de Reiki.

- Falar resumidamente da minha investigação "*O Impacto da Terapia de Reiki na qualidade de vida nos Doentes Hemato-oncológicos"* desenvolvida com este tipo de doentes, entre 2007-2009, no CHSJ e as conclusões obtidas.

- Explicarei sucintamente qual a metodologia utilizada, qual o instrumento de colheita de dados escolhido e como foi avaliada a melhoria da qualidade de vida destes doentes. Identificar o funcionamento das terapias.

- Explicar como funciona institucionalmente o voluntariado de Reiki com este tipo de doentes no CHSJ.

- Testemunhar o contributo da Ordem dos Enfermeiros nesta investigação.

- Por último, considerar o contributo e testemunho dos Doentes e Presidente da ADL (através da apresentação de um vídeo, realizado pela Comunicação social).

18 de Novembro de 2016 09:00 – 11:00

MESA REDONDA I

MASSAGEM TERAPÊUTICA
Jorge Silva
(Voz do Silêncio – Porto)

A massagem terapêutica baseia-se na aplicação de pressão no corpo com múltiplos objectivos nomeadamente: ajudar o relaxamento, a sensação de prazer, a ultrapassar problemas físicos, libertar bloqueios emocionais, amenização da dor, entre outros.

Reconhecemos que os doentes oncológicos vivenciam desconfortos desde os exames de diagnóstico até as terapêuticas convencionais, que produzem limitações físicas, sociais e psicológicas.

Assim, é imprescindível que os profissionais de saúde utilizem todas as técnicas disponíveis que possam atenuar essas mesmas limitações.

É neste contexto que surge a Massagem Terapêutica, que munida de vários estilos (Tui Na, Reflexologia…etc.) demonstra ser capaz de trazer efeitos benéficos, quer de imediato, quer a longo prazo, no relaxamento, bem-estar emocional, padrão de sono, dor e fadiga.

18 de Novembro de 2016 09:00 – 11:00

MESA REDONDA I

AS TERAPIAS COMPLEMENTARIAS NO ABORDAGEM DO DOENTE HEMATO-ONCOLÓGICO.

Salvador Ramos Rey
(Director Médico. Centro de Talasoterapia TALASO ATLÁNTICO. Oia, Pontevedra. Centro Médico SPA LOIDA. A Coruña)

Aunque con frecuencia lo olvidamos "***Los que sufren no son los cuerpos, son las personas"*** (Eric Cassell, 1982: *Changing Values in Medicine*) y nos centramos en la enfermedad como proceso biológico olvidándonos de la enfermedad como dolencia y padecimiento (todo el fenómeno que le sucede a la persona enferma). **"La enfermedad como dolencia no puede ser un texto que el paciente leyera de una forma y el médico de otra "**(Eric Cassell, 2008: La persona como sujeto de la medicina).

Estas lecturas diferentes de la enfermedad como dolencia se ponen cada vez más de manifiesto en el caso de la atención a personas afectadas por cáncer. Aunque no existen estadísticas al respecto, diversos estudios estiman que un porcentaje elevado de pacientes oncológicos (60-70%) recurren a las llamadas Medicinas Alternativas y Complementarias en algún momento de su enfermedad, y, lo que resulta todavía más llamativo es que la mayoría de ellos (65-70) no se lo comunican a sus oncólogos. Bajo esa denominación se agrupaban tanto las Medicinas Alternativas (aquellas terapias utilizadas en lugar de la Medicina Convencional; por definición las terapias alternativas no han sido científicamente probadas) y las Medicinas Complementarias (todas aquellas terapias no convencionales que han evidenciado eficacia, base y desarrollo científico, encaminadas a dar soporte al tratamientos no convencional, con la intención de mejorar su eficacia y reducir los síntomas tanto de la enfermedad como de su tratamiento).

El ***National Center for Complementary and Integrative Health***, fue puesto en marcha por el *National Institute of Health* de los EEUU en 1988, con el objetivo de promover la investigación científica de las terapias y productos de la medicina complementaria para valorar su utilidad y guiar en la toma de decisiones sobre sus beneficios. Definió las Terapias Complementarias y Alternativas (TCAs), como *"un grupo de terapias que se usan asociadas o no al tratamiento convencional, como medidas de soporte para el control sintomáticos, la mejoría de la calidad de vida y la contribución a la salud global del paciente".* En ese mismo año el *National Cancer Institute* pone en marcha la ***Office of Cancer Complementary and Alternative Medicine,*** ambos centros promueven y financian proyectos de investigación en el campos de las TACs.

Podemos clasificar estas TCAs) en: a/Terapias Médicas.- Homeopatía. Medicina Tradicional China. Acupuntura. Medicina Ayurvédica. b/Intervenciones Cuerpo-Mente.- Relajación. Yoga. Meditación. Mindfulness. c/Terapias Manuales y métodos basados en el cuerpo.- Masaje terapéutico. Osteopatía. Quiropraxia. Reflexoterapia. d/Terapias Biológicas.- Fitoterapia. Aromaterapia. Oligoelementos. Suplementos nutricionales. e/Terapias Energéticas.- Reiki. Qi Gong. Tai Chi. (Jordi Remón y Pilar Lianes, 2007: Medicinas complementarias en oncología).

Frente al uso cada vez más frecuente de las TCAs por los pacientes, ya sea en la fase aguda de la enfermedad, como una vez finalizada la misma, y la facilidad de obtener información por Internet, las mayoría de las veces de fuentes poco rigurosas; sorprende el poco interés por parte de gran parte de los profesionales sanitarios por estas terapias, no ya para evaluarlas y/o utilizarlas, pero si al menos por conocerlas y poder asesorar a sus pacientes sobre su uso y/o riesgo. Ante esa asombrosa discrepancia es necesario construir un puente y buscar un punto de encuentro entre **el mundo académico o macrocosmos de la enfermedad**, en el que el médico ejerce su función y **el íntimo y frecuentemente frágil microcosmos del paciente**, que busca y necesita algo más que el necesario y académicamente correcto diagnóstico y tratamiento. Ese puente entre el paciente y el médico lo podremos construimos al abandonar las TCAs y empezar hablar y practicar la MEDICINA INTEGRATIVA y en el caso que nos ocupa la Oncología Integrativa.

Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) *"La oncología integrativa combina la medicina convencional con las prácticas de la medicina complementaria y alternativa que han demostrado ser eficaces, para aportar al paciente una atención y un tratamiento más completo. Se usan asociadas al tratamiento médico convencional como medida de soporte para el control sintomático, la mejoría de la calidad de vida y la contribución a la salud global del paciente, proporcionando una atención integral del paciente oncológico tanto en la dimensión física como en la emocional"* (http://oncosaludable.es/inicio/terapias-integrativas).

Pero partiendo de esa definición convine decir que Oncología Integrativa no es la simple adición de las modalidades terapéuticas de la TCAs sin modificar el modelo asistencial. No se trata por tanto de crear un nuevo nicho asistencial y fragmentar más aún la asistencia sanitaria. Es una nueva forma de ofrecer las asistencia sanitaria que este centrada en: a/Una adecuada Relación Sanitario-Paciente; b/Integración de métodos de tratamiento convencionales y complementarios útiles, utilizando técnicas naturales y menos invasivas siempre que sea posible, antes que las más invasivas y costosas; c/Eliminar obstáculos que impidan activar la respuesta innata del organismos a la curación; d/Involucrar mente, cuerpo, espíritu y sociedad para facilitar la restitución de la salud.

Los pilares fundamentales sobre los descansa la Oncología Integrativa son: **a/** Integrar al paciente como centro del todo el proceso asistencial, **b/** Abordaje integral atendiendo a la persona y no solo la cuerpo enfermo, **c/** La importancia de prestar atención a los hábitos de vida y al control del estrés, **d/** Fomento de la Cultura de la salud y el bienestar, **e/** la intervención de equipos interdisciplinares y transdisciplinares; **f/** El paciente como paciente activo, paciente competente y como paciente experto y educador de otros pacientes; **g/** Creación de Entornos Orientados a la Restitución de la Salud (EORS).

Hay varias razones por la que consideramos que es útil y necesaria la Oncología Integrativa: **a/** Huir del término TCAs, una amalgama en la que conviven métodos alternativos de eficacia no comprobada y/o aplicados por personas no cualificadas, con útiles medidas de soporte usadas por muchos profesionales competentes; **b/** Modificar la formación de los profesionales sanitarios, enfocada exclusivamente a una determinada forma de ver la Medicina Basada en la Evidencia; *c/* Demostrar el valor de las terapias complementarias, cada vez más utilizadas por los pacientes y reducir esa separación de la medicina técnica y académica , centrada solo en la enfermedad, y que con gran frecuencia no satisface las necesidades emocionales, espirituales y psicosociales; **d/**Dar respuesta al desafío de ayudar a los pacientes frente a la toxicidad, **e/** Facilitar herramientas para participar activamente en su sanación; f/ Dar respuesta al creciente número de supervivientes de cáncer, que piden algo más que protocolos de tratamiento para la fase aguda de la enfermedad y que se tenga en cuenta la vida "después del cáncer, con sus consecuencias y las secuelas.

Poco a poco este nuevo concepto de "persona afectada por cáncer" ó "superviviente de cáncer" ha ido ganando protagonismo gracias a la lucha de las asociaciones de pacientes afectados, que demandan nuevas formas de abordar sus necesidades asistenciales, reclamando un plan integral y multidisciplinario que contemple no solo los aspectos físicos de la enfermedad, sino también los psicosociales, económicos, laborales y espirituales.

La National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS), fundada en 1986 (www.canceradvocacy.org), por Fitzhugh Mullan, médico pediatra y paciente afectado por un Linfoma Hodgkin, que en un seminal artículo publicado en 1985, define la supervivencia al cáncer como un proceso cotidiano y permanente, que empieza con el diagnóstico y continua el resto de la vida a través de varias fases o etapas (*Seasons of Survival: Reflections of a Physician with Cancer;* N Engl J Med, 1985); La NCCS define el término "superviviente de cáncer" como todo aquel que ha recibido un diagnóstico de cáncer, así como a las personas cercanas que han visto afectadas sus vidas por el diagnóstico (familiares, amigos y personas a cargo del cuidado del enfermo). En el año 2006 el *Institute of Medicine and National Research Council* un documento fundamental: **"From Cancer Patient to Cancer Survivor. Lost in Transition"** señalando la importancia de llevar a cabo Planes de Cuidados para hacer frente a las necesidades asistenciales de los pacientes oncológicos una vez finalizada la fase aguda de su tratamiento, mediante un abordaje integral con el objetivo de mejorar su estado de salud y calidad de vida.

Hoy más que nunca las personas afectadas por cáncer presentan necesidades asistenciales similares a muchas enfermedades crónicas. Esta condición de enfermedad crónica viene determinada porque una vez finalizada la fase aguda del tratamiento, un número cada vez mayor de pacientes van a vivir libres de enfermedad o con la enfermedad cronificada, pero que sin embargo deberán hacer frente a diferentes secuelas de los tratamiento recibidos, a la incertidumbre y el estrés del miedo a la recaída de la enfermedad o las dificultades socio-laborales pare reintegrarse a su ritmo de vida anterior. Este nuevo concepto del cáncer como enfermedad crónica, y del paciente no solo como un binomio enfermo/sano, sino como persona afectada y protagonista principal del proceso asistencial, con necesidades diversas según las fases de su enfermedad, están obligando a cambiar el enfoque asistencial actual excesivamente centrado en el tratamiento de la enfermedad, para dirigir toda la atención y los esfuerzos hacia la persona afectada, para no sólo intentar curarla sino sobre todo, y ante todo cuidarla y mejorar su calidad de vida, ya que sin unos cuidados adecuados la curación solo será una quimera.

Los pacientes onco-hematológicos son un fiel reflejo de esas nuevo reto asistencial que suponen los supervivientes de cáncer, y en el caso particular del que hablaremos, el de los cuidados del TPH, desde la Oncología Integrativa se les pueden ofrecer cuidados no solo para hacer frente a las secuelas y/o toxicidades tardías (fatiga, "chemo-brain", alteraciones cutáneo-mucosas,

etc.) con técnicas no agresivas, bien toleradas y no iatrogénicas; sino también para modificar hábitos de vida (alimentación, ejercicio físico, control del estrés), que les permitan reducir el riesgo de recaída de su enfermedad, desarrollo de segundas neoplasias y/o comorbilidades; no podemos ni debemos olvidar la atención y el "cuidado de los cuidadores", tanto sean familiares, cuidadores no profesionales ó profesionales sanitarios.

Se trata de crear Entornos Óptimos para la Recuperación de la Salud, entorno que viene determinado no solo por el espacio físico (un ambiente natural y apacible, como es el caso de los Centros Termales), pero sobre todo por un modelo atención, que sitúa al usuario como centro y protagonista del proceso asistencial, y lo atiende de forma integral, con empatía y ofreciendo una atención continua, sensible, humanitaria y SANADORA.

Eso es lo que hemos intentado diseñando un Programa de Cuidados Integrales para supervivientes de cáncer y la puesta en marcha de Unidades funcionales para llevarlo a cabo.

Salvador Ramos Rey, Noviembre 2016.

Enlaces de interés:

State of the Science on Nursing Approaches to Managing Late & Long-Term Sequelae of Cancer and Cancer Treatment http://www.nursingcenter.com/static?pageid=623591
Cancer Survivorship: A Nursing Perspective : http://eknygos.lsmuni.lt/springer/566/8-13.pdf
Integrative Medicine in Hematology/Oncology: Benefits, Ethical Considerations, and Controversies: http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2005/1/491.long
Complementary therapies for children undergoing stem cell transplantation: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.25415/full.
The Role of Integrative Oncology in Cancer Survivorship: http://jncimono.oxfordjournals.org/content/2014/50.toc
https://bloodwise.org.uk/sites/default/files/documents/complementary_and_alternative_medicine.pdf
Society for Integrative Oncology. Clinical Practices Guidelines: https://integrativeonc.org/
Britis Society for Integrative Oncology: https://integrativeonc.org/
Asociación de Oncología Integrativa: http://oncologiaintegrativa.org/web/

18 de Novembro de 2016 11:30 – 13:30

PAINEL

DINÂMICA DE CUIDADOS AO DOENTE EM PROJETO DE TRANSPLANTE. EXPERIÊNCIA DO IPO - PORTO

Vera Alves
(STMO – IPO Porto)

A transplantação de progenitores hematopoiéticos é o tratamento de eleição de várias doenças oncológicas e não oncológicas, designando-se autotransplante ou alotransplante dependendo da origem autóloga ou alogénica das células.

A transplantação de medula óssea iniciou-se no IPO do Porto em 1988, na Unidade de Transplante de Medula (UTM). Esta unidade realizou o primeiro transplante de medula óssea alogénico com dador aparentado, em 1989.

Em 1996 realizou o primeiro transplante alogénico a partir de um enxerto de células do sangue de cordão umbilical e no ano de 2000 realizou o primeiro transplante de medula óssea alogénico com dador adulto não aparentado. No ano de 2005 esta unidade passou a Serviço de transplantação de Medula Óssea (STMO).

Nesta apresentação iremos fazer em abordagem dinâmica de cuidados ao doente em programa de transplante de progenitores hematopoiéticos, desde a sua entrada no Serviço de Transplantação de Medula Óssea, fase de condicionamento, complicações e seguimento pós-transplante em ambulatório.

18 de Novembro de 2016 11:30 – 13:30

PAINEL

DINÂMICA DE CUIDADOS AO DOENTE EM PROJETO DE TRANSPLANTE – CONSULTA DE ENFERMAGEM

Vanda Ferreira
(UTMO – CH Lisboa Norte – H. Santa Maria)

A doença oncológica incute na pessoa uma grande carga emocional, relacionada com o sofrimento, medo, angústia, dor e morte. É de salientar que esta carga emocional não afeta só o doente, mas também toda a sua família e amigos mais chegados, gerando stress e ansiedade. (Pais, 2004).

Justifica-se assim realizar um acompanhamento de enfermagem eficiente à pessoa com doença oncológica e à sua família com o objetivo de lhes diminuir a sua ansiedade e os seus medos, cuidando e promovendo o conforto.

O TMO (Transplante de Medula Óssea) é uma oportunidade de cura ou aumento da sobrevida livre de doença de inúmeras doenças oncológicas, é considerado um processo médico complexo associado a grande morbilidade e mortalidade e com consequências na qualidade de vida dos doentes. (Mourão & Ribeiro, 2008).

Este constitui portanto uma etapa da trajetória da sua doença para a qual os enfermeiros devem adequar as suas intervenções, baseadas na evidência científica, de modo a acompanhar as pessoas com doença hemato-oncológica submetida a TMO e a sua família.

A preparação da pessoa/família antes do internamento é fundamental pois promove a capacitação da pessoa e família para todo o processo de TMO. Esta preparação deverá incidir em temáticas como as questões físicas, mas também as questões emocionais e desafios interpessoais para promover um acompanhamento eficaz à pessoa e à sua família. (The Bone Marrow Foundation, 2012)

Deste modo, surge a implementação e sistematização da Consulta de Enfermagem Pré-TMO no Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula do Centro Hospitalar Lisboa Norte para colmatar uma necessidade da prática de cuidados.

Palavras-chave: Acompanhamento de Enfermagem; Pessoa com doença hemato-oncológica, Transplante de Medula Óssea.

18 de Novembro de 2016 11:30 – 13:30

PAINEL

DINÂMICA DE CUIDADOS DE ENFERMAGEM NO DIA DE ENXERTO DE MEDULA ÓSSEA/PBSC

Teresa Elias
(UTMO e Serviço de Imunohemoterapia – CHLN – H. Santa Maria)

A UTMO (Unidade de transplante de medula óssea), teve o seu inicio em 1989, com um transplante alogénico familiar.
Até à presente data já foram realizados 1384 transplantes dentre os quais:

- 749 autólogos
- 635 alogénicos

A unidade conta com 8 quartos de isolamento, dotados de ar condicionado, sistema de pressão positiva e filtros HEPA, onde o utente fica internado desde o condicionamento até ao dia da alta, pós transplante.

O Serviço de Imunohemoterapia, tem uma estreita colaboração neste processo, razão pela qual abordaremos também as intervenções do enfermeiro deste setor e a importância desta articulação no sucesso da técnica em questão.

Algumas práticas têm sido ajustadas, alteradas e adaptadas à realidade e à própria evolução e conhecimento científico.

A partilha de experiências torna-se um importante fator no sentido de promover esta evolução e concomitante melhoria de cuidados, promovendo qualidade.

Nesta apresentação será partilhada a nossa prática, como profissionais diretamente envolvidos e indispensáveis neste processo terapêutico, objetivando a promoção da melhoria dos cuidados e o repensar destas mesmas práticas.

18 de Novembro de 2016 11:30 – 13:30

PAINEL

EL PACIENTE AMBULATORIO EN EL PRE Y POST-TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO. PAPEL DEL EQUIPO DE ENFERMERÍA.

Manuela Salinero
(Enfermera-coordinadora de TPH. Servicio de Hematología - Hospital Universitario de Salamanca)

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es uno de los procedimientos más complejos de la medicina actual. Cada año se registran en el EBMT (European Bone Marrow Transplant) 15.000 trasplantes y, en España en 2015 se realizaron 1188 trasplantes alogénicos y 1880 trasplantes autólogos.

La Unidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) del Hospital Universitario de Salamanca es centro de referencia para trasplante alogénico en nuestra comunidad y también para pacientes de Extremadura; en el año 2015 fuimos la primera Unidad en España en número de trasplantes, 145 en total, de ellos 75 alogénicos.

La realización adecuada de este procedimiento requiere de un equipo multidisciplinar que incluye varios servicios del hospital, siendo fundamental la actividad del equipo de enfermería desde el periodo pre-trasplante, el ingreso periodo de trasplante en la Unidad y el seguimiento post-trasplante.

Esta comunicación tiene como objetivo exponer la experiencia en el Hospital Universitario de Salamanca de la actividad del equipo de TPH, pero sobre todo de las enfermeras que forman parte del mismo, en las consultas ambulatorias en el pre y post-trasplante. Por ello, informaremos sobre la organización y coordinación del equipo trasplantador en nuestro hospital, la importancia de la actividad enfermera en la valoración específica que se realiza a todos los pacientes ambulatorios en el pre y post-trasplante, y que nos permite, por una parte, intervenir en la solución de problemas que presentan los pacientes en esos periodos, incidiendo en la educación sanitaria de paciente y cuidador y, por otra, en la agilización de la gestión de consultas de alta resolución para el diagnóstico precoz de enfermedad injerto contra receptor (EICR), infecciones y recaídas de la enfermedad de los pacientes en el post-trasplante, lo que minimiza el tiempo de espera para el diagnóstico y tratamiento, evitando ingresos hospitalarios a los pacientes. También trataremos de los criterios de derivación de pacientes a la consulta de enfermería, del contenido de dichas consultas, las consultas telefónicas y del registro de datos.

La optimización de la consulta de enfermería para pacientes que van a recibir trasplante de progenitores hematopoyéticos o lo han recibido es una estrategia necesaria que implica una utilización de los recursos humanos más completa, un reparto más equitativo de la carga de trabajo y una mejora en la calidad de la atención al paciente con el consiguiente impacto económico y el mayor grado de satisfacción de este.

19 de Novembro de 2016 16:00 – 17:00

SESSÃO EDUCACIONAL I

REABILITAÇÃO / PROGRAMA DE EXERCÍCIOS

Maria José Rafael
(CHSJ -Porto)

Com base nos estudos analisados, são fortes as evidências da contribuição da atividade física nas diferentes fases da doença e tratamento do doente hematológico.

Atividades aeróbicas são apontadas como favoráveis por alguns autores, porém, não há um consenso em relação às variáveis como a intensidade, duração e frequência (recomenda-se que seja evitada a prática de atividade de alta intensidade). Por outro lado há o consenso de que a regularidade de um programa de exercícios, desde que planeado e orientado, contribui para o bem estar físico e psicológico.

O Enfermeiro de Reabilitação desempenha aqui um papel fundamental na manutenção/melhoria da capacidade funcional e força muscular (Knols 2005), na educação, motivação e treino gradual (Mcneely e colaboradores 2006) e promoção do auto-cuidado atividade física, melhorando a qualidade de vida para a produtividade máxima com dependência mínima.

Com esta sessão educacional pretendo:

- Dar a conhecer a efetividade de um programa de exercício físico à pessoa com doença hematológica;
- Identificar benefícios/restrições do exercício físico durante o internamento;
- Sensibilizar para a importância da motivação da atividade física durante o tratamento.

19 de Novembro de 2016 16:00 – 17:00

SESSÃO EDUCACIONAL I

O REGRESSO A CASA

Anna Escaleira
(CHTMAD – Vila Real)

A ciência médica tem como principal objetivo a luta contra as doenças, evitando o sofrimento e prolongando a vida do indivíduo. Muitos profissionais de saúde não se sentem preparados para lidar com a terminalidade. Mas os cuidados terminais são apenas uma parte dos cuidados paliativos, cujo principal objetivo é dar ao doente uma morte digna.

A OMS define Cuidados Paliativos como *"... cuidados que visam a melhoria da qualidade de vida dos utentes e das famílias que enfrentam problemas associados com doenças avançadas, prolongadas, incuráveis e progressivas através da prevenção e alívio do sofrimento pela identificação precoce, avaliação e tratamento da dor e outros problemas físicos, psicossociais e espirituais."*

Este trabalho apresenta uma breve abordagem dos aspectos histórico e nacional dos CP, baseando-se numa pesquisa e revisão da bibliografia existente no que diz respeito a transição do doente paliativo, dos cuidados hospitalares para o seu domicílio, tendo em atenção o impacto desta no doente/cuidador familiar, as condições para o regresso a casa e os seus pontos positivos e negativos.

Realça ainda os desafios para os profissionais dos Cuidados de Saúde Primários, uma vez que estes estão diretamente ligados aos cuidados domiciliários. Concluindo, os enfermeiros são uma peça chave em todo esse processo de transição e readaptação.

19 de Novembro de 2016 09:00 – 11:00

MESA REDONDA II

A INTERVENÇÃO DO SERVIÇO SOCIAL NO DOENTE ONCOLÓGICO

Susana Ferreira
(Unidade de Acção Social – CHSJ Porto)

O serviço social promove a mudança social, com vista à resolução dos problemas no contexto das relações humanas, de forma a capacitar o outro: os utentes, a família e toda a rede informal e formal, para um empenhamento na melhoria do seu bem-estar.

A notícia do surgimento de uma doença crónica, com a dimensão e repercussão que têm as neoplasias, trás consigo implicações que podem potenciar o surgimento de riscos sociais no doente e sua família. O estado de doença pode conduzir por si só a um estado de debilidade física, como a perda de funcionalidade, mas também emocional, acarretando muitas vezes depressões e conflitos familiares.

Quando o doente fragilizado se dirige à unidade de acção social, é imediatamente elaborada uma entrevista de acolhimento psicossocial, onde são apuradas as necessidades existentes e elencado um diagnóstico social, com directivas de acção. Esta acção é sempre baseada no diagnóstico, podendo passar por informações sobre os direitos sociais do doente oncológico (certificado multiusos), ajudas técnicas e/ou o encaminhamento para outra qualquer estrutura na comunidade.

A articulação com a equipa multidisciplinar é fundamental, interligando todas as informações na busca da melhor solução, para assim se realizar uma intervenção concertada e que vá de encontro às necessidades da pessoa doente e sua família. Todo este processo é avaliado com o doente, e caso a intervenção não tenha sido a mais adequada ou se mostrar obsoleta, é necessário realizar um novo diagnóstico.

A intervenção do serviço social serve para capacitar os utentes e famílias para uma participação activa na sociedade, no sentido de minorar o efeito da doença.

19 de Novembro de 2016 09:00 – 11:00

MESA REDONDA II

A MANUTENÇÃO E REABILITAÇÃO DO CORPO E DA MENTE

Elsa Madureira
(Nutricionista no CHSJ - Doutorada em Nutrição Clínica)

O número de casos de cancro tem vindo aumentar a cada ano. Atualmente surgem 14 milhões novos casos de cancro/ano no mundo e 49 mil em Portugal.

Os doentes oncológicos são doentes em risco nutricional. A deterioração do estado nutricional, a desnutrição e a caquexia são frequentes e levam a um aumento da morbilidade, da mortalidade, da resistência aos tratamentos do número de internamentos, dos custos hospitalares e a uma diminuição da qualidade de vida. Para este estado contribuem fatores inerentes à própria doença e/ou aos tratamentos a que o doente é submetido, os sintomas com impacto nutricional e o envolvimento social e afetivo do doente.

Os objetivos da intervenção nutricional no doente oncológico em tratamento são manter ou melhorar o estado nutricional (prevenindo ou revertendo a perda de peso e a desnutrição), atenuar os efeitos secundários relacionados com a alimentação, aumentando a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida.

A ingestão energética e nutricional nos doentes oncológicos é, geralmente, insuficiente, não atingindo as recomendações nutricionais para esta população.

Numa pequena amostra de doentes com cancro hematológico estudada no CHSJ verificou-se uma ingestão energética mediana de 20,6kcal e uma ingestão proteica de 0,86g/kg.

As estratégias para uma intervenção nutricional dependem do estádio da doença e do objetivo do tratamento (curativo/paliativo).

O aconselhamento alimentar individualizado deve ser sempre a primeira abordagem, complementado com suplementação nutricional no caso de as necessidades nutricionais não estarem asseguradas com alimentos. No caso da via oral não ser possível, deve ser iniciada a nutrição entérica por outra via (SNG, PEG, ...).

No caso do tubo digestivo não funcionante ou inacessível, a nutrição parentérica está indicada.

Os cuidadores são também um dos aspetos a considerar na abordagem nutricional do doente.

É importante esclarecer, educar e envolver no cuidado alimentar/nutricional do doente, não esquecendo que a alimentação é uma necessidade mas também um prazer.

19 de Novembro de 2016 14:30 – 15:30

SESSÃO EDUCACIONAL II

ACESSOS PERIFÉRICOS E PICC´S

Marta Romano
(CHSJ – Porto)

Os doentes hemato-oncológicos, durante o processo de tratamento têm necessidade de um acesso venoso, pelo tempo, duração e tipo de terapêutica a que são submetidos.

O profissional de saúde responsável pela colocação, manutenção e remoção de um acesso venoso periférico é o enfermeiro. A cateterização venosa periférica é a primeira abordagem venosa ao doente, pelo que é de extrema importância dominar competências, técnicas, teorias e considerar diferentes variáveis, tais como diagnóstico, protocolo de tratamento, características do sistema vascular e complicações locais ou sistémicas.

Estas variáveis por norma limitam a utilização do cateter venoso periférico, tendo este de ser substituído por um cateter venoso central.

No entanto, nem todos os doentes reúnem condições clinicas para a cateterização central direta. Para colmatar essa impossibilidade existe o cateter venoso central de inserção periférica (PICC). Este é composto por um material flexível de silicone ou poliuretano resistente mantendo suavidade e macieza no interior do vaso, com 1, 2 ou até 3 lúmens.

Tem uma expetativa de duração de 3 a 12 meses e permite a infusão de todo o tipo de fluidos, bem como hemoderivados, nutrição parentérica e meio de contraste. Também está indicado para colheita de amostras sanguíneas e monitorização central direta.

A introdução do PICC faz-se através de punção venosa direta com progressão até à entrada da aurícula com ou sem auxílio de Ecógrafo. A sua grande vantagem é a exclusão de pontos de sutura para fixação, optando por um dispositivo fixador estéril.

A sua utilização é uma mais valia, permitindo que, em situações específicas seja possível ter um acesso central, evitando a repetida punção periférica, oferecendo ao doente mais conforto e qualidade no decorrer do tratamento.

19 de Novembro de 2016 14:30 – 15:30

SESSÃO EDUCACIONAL II

REGIME E SEGURANÇA TRANSFUSIONAL

Isabel Matos
(CHSJ – Porto)

A administração de sangue e/ou de hemoderivados exige conhecimentos de técnicas corretas, ocupando assim um lugar importante na Medicina Moderna.

A segurança na Medicina Transfusional e a eficácia dos cuidados prestados são das maiores preocupações dos sistemas de saúde.
O Processo Transfusional tem sido objeto de procedimentos legais e formações para que os hospitais sejam capazes de evidenciar uma prática transfusional segura, clinicamente eficaz e eficiente.

Desta forma, é importante ressalvar que o Processo Transfusional consiste na transfusão do componente de sangue adequado, para o doente especifico, no momento exato e nas condições corretas de acordo com as normas apropriadas. Trata-se de um processo com dez passos obrigatórios que começa com a decisão clinica da transfusão e termina com a avaliação e identificação de eventuais reações transfusionais.

A Hemovigilância deve envolver todos os profissionais relacionados com o processo transfusional. Nomeadamente a Equipa de Enfermagem pelo papel crucial que desempenha em todo o processo.

Deve assegurar que todos os dados possam ser verificados e rastreados devendo para isso existirem procedimentos e registos que certifiquem o controlo de todo o processo transfusional e os profissionais envolvidos na Terapêutica Transfusional.

É definida como um Sistema de Registo que identifica cada unidade de sangue ou componente sanguíneo e qual o seu destino final, quer tenha sido transfundido, devolvido ou destruído.

É de toda a importância, e no âmbito da Segurança Transfusional que a Hemovigilância seja efetuada de forma correta por todos os profissionais envolvidos neste processo.

Só com um trabalho de Equipa coeso e um sistema de registo implementado se pode minimizar a probabilidade de ocorrência do erro.

19 de Novembro de 2016 14:30 – 15:30

SESSÃO EDUCACIONAL II

PREVENIR A QUEDA

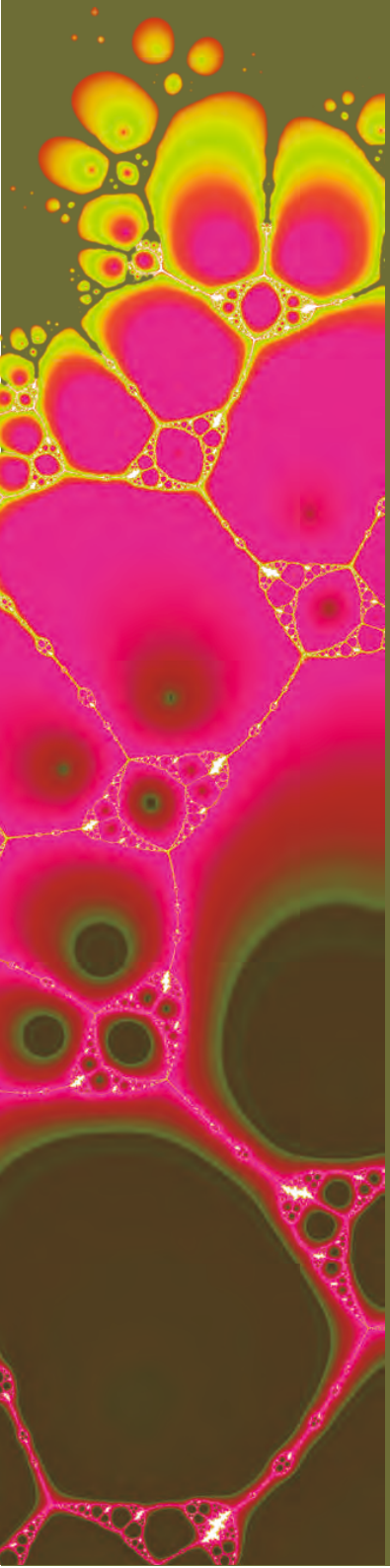
André Almeida
(CHSJ – Porto)

A segurança do doente é um foco de atenção do Centro Hospitalar São João, EPE (CHSJ). Esta é entendida como uma prestação de cuidados livre de qualquer tipo de dano.

A queda do doente é uma quebra dessa segurança e, por esse motivo, uma prioridade nos cuidados de enfermagem.

Na Unidade de Doentes Neutropénicos existem vários fatores de risco potenciadores de queda. A neutropenia, polimedicação, quimioterapia, astenia, e outros, estão intrínsecos no doente hemato-oncológico, deste modo é fundamental o enfermeiro estabelecer procedimentos com vista a prevenir a queda e a minimizar consequências quando esta ocorre.

Nesta palestra serão abordados estes fatores e apresentados alguns dados fruto dos registos efetuados pelos enfermeiros na aplicação SClinico®.



COMUNICAÇÕES ORAIS

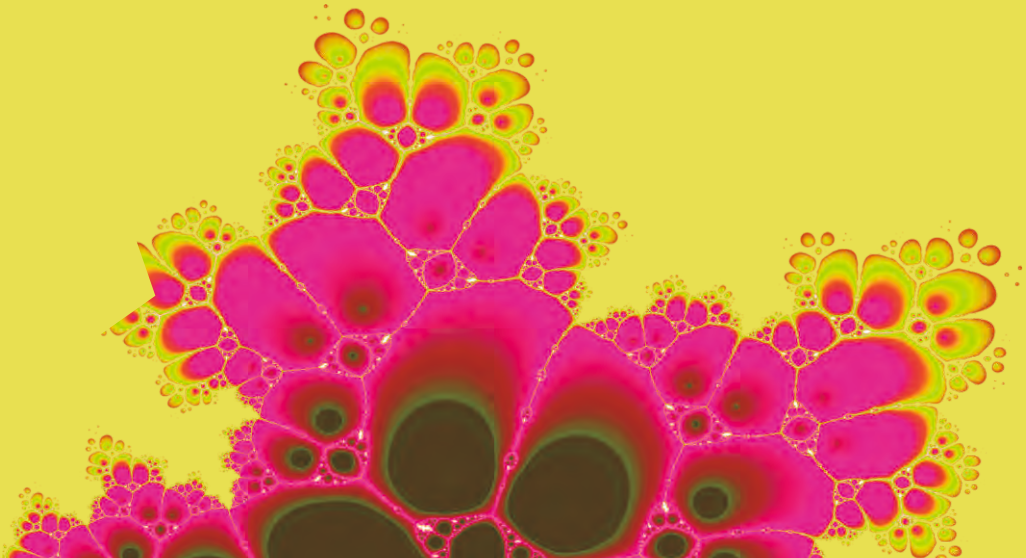
SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Reunião Anual

SPH

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting



SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO1- 15:15/15:27

DEFICIÊNCIAS ADQUIRIDAS DE FATORES DE COAGULAÇÃO – A EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Diana Mota[1]; Dalila Marques[1]; Gisela Ferreira[1]; Elsa Gonçalves[1]; Ana Cristina Oliveira[1]; Catarina Silva Pinto[1]; Patrícia Martinho[1]; Teresa Fidalgo[1]; Teresa Sevivas[2]; Ramon Salvado[2]; Jorge Tomaz[2]; Letícia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Sangue e Medicina Transfusional - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: As deficiências adquiridas de fatores de coagulação (DFCa) secundárias ao desenvolvimento de autoanticorpos ou outros mecanismos, podem desenvolver-se em doentes com neoplasias, infeções, fármacos, mas também sem causa aparente. Esta é uma condição rara, mais frequentemente dirigida ao fator VIII ou fator de von Willebrand. Os doentes apresentam desde hemorragia catastrófica a ausência de sintomas e a mortalidade é elevada, sendo importante o diagnóstico e tratamento rápidos e dirigidos.

Objetivo: Alertar para a existência de DFCa, bem como para a sua abordagem clínico-laboratorial.

Material e Métodos: Nesta análise retrospetiva, unicêntrica, foram incluídos doentes com DFCa, identificados entre 2001-2016.

Resultados: Identificaram-se 21 doentes, 57% do sexo masculino, mediana de idades: 61 anos [7-85] – tabela 1. Catorze doentes apresentaram sintomashemorrágicos – 9 com hemorragia ativa *major* da árvore respiratória (n=3), intra-abdominal (n=4), cervical (n=1) e joelho (n=1) – 6 doentes apresentaram apenas alteração dos tempos de coagulação e 1 prolongamento do PFA-100®. Em todos os doentes com hemofilia A e B adquiridas (HAa e HBa) detetou-se inibidor para o fator respetivo. Dos doentes com deficiência de FV adquirida (DFVa), identificou-se 1 com inibidor lúpico (IL) secundário a infeção. Os doentes com deficiência de fator X adquirida (DFXa) apresentaramteste de mistura negativo (e IL negativo), sendo a sua identificação realizada pelo doseamento seriado de fator. A doente com deficiência de fator II adquirida (DFIIa) apresentava IL positivo forte dirigido à protrombina. Nos doentes com doença de von Willebrand adquirida (DVWA) não se identificou inibidor. As principais etiologias foram infeção(n=7), neoplasia hematológica(n=7), idiopática/desconhecida(n=6), farmacológica(n=1). Dos 76% com causa identificada, todos realizaram terapêutica dirigida. Em 67% foi instituída imunossupressão e 19% rFVIIa (1 doente com DVWa realizou terapêutica substitutiva). Os níveis de fator foram restabelecidos em todos os doentes com DVWa, 2 com DFVa, 1 com DFIIa e DFXa. A mediana de seguimento foi de 14 meses. Nove doentes (43%) faleceram, 7 dos quais com DFCa, e 3 doentes perderam o seguimento.

Conclusão: O diagnóstico de DFCa deve suspeitar-se em doentes com TP e/ou TTPa prolongado(s) e, geralmente, hemorragia súbita e grave. A pesquisa da causa deve ser precoce, sendo a sua eliminação determinante na resolução do défice adquirido. Na suspeita de autoanticorpo, a pesquisa de inibidores deve ser feita de imediato e, se positiva, está indicada terapêutica imunossupressora. O diagnóstico correto e célere é fundamental para a introdução atempada da terapêutica de controlo da hemorragia, tratamento da causa e supressão do anticorpo.

Ausência de conflito de interesses de todos os autores

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

Tabela 1. Caracterização da população com deficiências adquiridas de fatores de coagulação

	DVWa	DFVa	HAa	DFXa	HBa	DFIIa
n=21	6	6	4	3	1	1
Género (M/F)	2/4	4/2	3/1	2/1	1/0	0/1
Hemorragia *major*	1	3	3	2	0	0
Atividade do fator (mínimo-máximo)	4-44%	0-44%	0.3-25%	1-45%	10%	<1%
Título de inibidor (máximo; UB/mL)	-	34	65	-	4	-
Inibidor Lúpico (nº de doentes com IL / total de doentes com deficiência de fator)	0/6	1/6	0/4	0/3	0/1	1/1
Infeção (nº de doentes)	-	5	1	-	-	1
Neoplasia hematológica (nº de doentes)	6	-	-	1	-	-
Causa Farmacológica (nº de doentes)	-	-	-	1	-	
Imunossupressão	6	4	3	1	-	-
Fator VII ativado recombinante	-	-	3	1	-	-
FVIII/FVW humano	1	-	-	-	-	-

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO2- 15:27/15:39

UMA SURPRESA DESAGRADÁVEL

Rita Damas; Maria João Mendes; Luis Relvas; Ana Catarina Oliveira; Elizabete Cunha; Janet Pereira; Celeste Bento; Tabita Magalhães Maia; M. Leticia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A Beta talassemia minor, caracterizada por microcitose e hipocromia importantes na ausência de anemia severa, constitui um estado de portador que não exige tratamento dirigido. É habitualmente diagnosticada por um aumento de HbA2 ≥3.5%, no entanto, nos casos em que HbA2 ≥3.2 e <3.5, na presença de hipocromia e microcitose, devem ser descartadas formas suaves de beta talassémia minor (Beta+). O diagnóstico de beta talassémia assume especial importância nos jovens e deve ser efectuado em consultas pré-concepcionais, ou nas primeiras semanas de gravidez, alertando para o risco de formas graves de anemia nos filhos (25% em cada gestação) quando uma hemoglobinopatia está presente em ambos os elementos do casal.

Caso clínico: Em 07/2016 foi referenciada, pelo médico de família, à nossa consulta uma jovem grávida de 36 semanas, com suspeita de beta talassemia minor. Apresentava história familiar de anemia (mãe, tia e avó) e consanguinidade com o companheiro. Tinha sido avaliada em consulta de Obstetrícia, durante a gestação, e descartado o diagnóstico de beta talassemia, apesar da presença de anemia hipocrómica e microcítica, por o estudo de Hemoglobinas por HPLC mostrar HbA2 3,3%, tendo sido colocada pela obstetra a hipótese de uma alfa talassemia. Foi pedido, pelo médico de família, o estudo do companheiro que revelava também microcitose e hipocromia, sem anemia e estudo de hemoglobinas por HPLC com HbA2 3,3%. Foi a nova consulta de Obstetrícia, tendo-lhe sido dito que nenhum dos elementos do casal tinha Beta-Talassémia, pelo HPLC, pelo que o bebé não apresentaria risco de anemia grave. Por persistência do Médico de Família, a jovem foi enviada à nossa consulta, apresentando-se assintomática e analiticamente: Hb 11,2g/dL, VMG 71,4fL, HGM 25,1pg, RDW 12%, Reticulócitos $122x10^9$/L, Leucócitos 7170/uL, Plaquetas 120.000/uL. Bioquímica sem padrão de hemólise. Repetiu HPLC: HbA2 3,7%. O companheiro repetiu também o estudo: Hb 13,9g/dL, VMG 71,9fL, HGM 23,5pc, RDW 13%, Reticulócitos $59,4x10^9$/L, Leucócitos 5070/uL, Plaquetas 193.000/uL. Bioquímica sem padrão de hemólise e HPLC: HbA2 3,7%. Foi efetuada sequenciação do gene HBB nos dois elementos do casal que revelou em ambos heterozigotia para a mutação beta +, c.92+6T>C (IVSI-6 T>C), o que confirmou que ambos são portadores de beta talassemia minor. Aquando do nascimento efectuou-se HPLC no sangue do cordão umbilical que relevou um perfil FA com HbF 93% e sequenciação do gene HBB com homozigotia para a mutação HBB: c.92+6T>C (IVSI-6 T>C).

Discussão e Conclusão: O fenótipo previsível do bebé é uma beta talassemia intermédia, cuja expressão clínica é expectável apenas por volta dos seis meses de idade. Este caso salienta a importância do diagnóstico correto e atempado de talassemia e da valorização dos valores de HbA2 *borderline* (3,2-3,4%). A IVSI-6 T>C é a mutação beta+ mais frequente no nosso país, associada a anemia ligeira e valores de HbA2 aumentados ou *borderline*. Neste caso, em que ambos os elementos do casal apresentam hipocromia e microcitose, teria sido fundamental a valorização atempada das alterações analíticas, para que o aconselhamento genético e o diagnóstico pré-natal pudessem ter sido efectuados.

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO3- 15:39/15:51

ANEMIA DISERITROPOIÉTICA CONGÉNITA DE DIAGNÓSTICO TARDIO: A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Maria João Mendes; Tabita Magalhães Maia; Rita Damas; Ana Catarina Oliveira; Luís Relvas; Janet Pereira; Elizabete Cunha; Celeste Bento; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: As Anemias Diseritropoiéticas Congénitas (CDA) são um conjunto heterogéneo de doenças hereditárias raras caracterizadas por anemia de grau variável resultante de eritropoiese ineficaz por diseritropoiese, sobrecarga de ferro e alterações morfológicas características dos eritroblastos medulares.
Classificam-se em 3 tipos principais (I,II,III) e 4 formas variantes (IV-VII). No entanto, existem formas intermédias que ainda não estão classificadas dentro dos subtipos existentes.
A maioria das CDA são diagnosticadas na infância/adolescência, no entanto, pela sua raridade e heterogeneidade clínica, existem casos com fenótipo ligeiro sub-diagnosticados até à idade adulta, altura em que se colocam outros diagnósticos mais frequentes que também cursam com diseritropoiese, nomeadamente os Síndromes Mielodisplásicos (SMD).

Objectivos: Apresentar dois casos de CDA diagnosticados em idade adulta.

Casos Clínicos
Caso 1: Mulher de 57 anos, com história de anemia crónica ligeira, normocítica/normocrómica, com reticulocitose. Antecedentes de colelitíase. Sem organomegalias. Analiticamente: Hb 12.1g/dL, VGM 94.3fL, HGM 33.7pg, CHCM 35.7g/dL, reticulócitos $146.5x10^9$/L, Leuc e Plaq normais; ferritina 279ng/mL; BrbT 28.1 umol/L à custa da indirecta, LDH normal. Esfregaço de sangue periférico (ESP): anisopoiquilocitose com macrócitos gigantes. Teste de antiglobulina directo (TAD) negativo; Crioteste, EMA e eletroforese de proteínas de membrana do eritrócito - normais. Medulograma: medula hipercelular com hiperplasia eritróide e sinais de diseritropoiese (eritroblastos grandes bi e tri-nucleados, pontes internucleares e assincronismo maturativo), sem outras alterações morfológicas. Ferro aumentado no SRE, sem sideroblastos em anel.
Caso 2: Mulher de 64 anos, referenciada à consulta por anemia crónica ligeira (desde os 7 anos), com reticulocitose e padrão de hemólise. Antecedentes de colelitíase e hiperferritinemia. Necessidade transfusional durante a gravidez. Sem organomegalias. Analiticamente: Hb 11.0g/dL, VGM 99.1fL, HGM 34.2pg, CHCM 34.4g/dL, reticulócitos $253x10^9$/L, ferritina 682ng/mL; BrbT 43.2umol/L à custa da indirecta, LDH normal. TAD negativo. ESP: anisopoiquilocitose com esferócitos e macrócitos. Crioteste, EMA e eletroforese de proteínas de membrana do eritrócito - normais. Medulograma: medula hipercelular com hiperplasia eritróide e sinais de diseritropoiese (binuclearidade, cariorrexis e pontes internucleares), sem outros sinais de displasia. Ferro aumentado no SRE, sem sideroblastos em anel. Biópsia óssea compatível com Anemia Deseritropoiética Congénita.
Em ambos os casos foram pesquisadas as mutações conhecidas associadas a CDA e outras anemias hemolíticas por *Next Generation Sequencing* (NGS) – painel para anemias hemolíticas congénitas - que foi negativa.

Discussão/Conclusão: O diagnóstico de CDA pode ser um desafio. Em idade adulta este desafio é ainda maior dada a sua raridade, heterogeneidade fenotípica e genotípica, e pela baixa suspeita clínica perante outras causas de anemia mais frequentes nesta idade, nomeadamente os SMD.
A correcta valorização do componente hemolítico com um número de reticulócitos desproporcional ao grau de anemia, das alterações morfológicas medulares características na linhagem eritróide, da sobrecarga de ferro, são dados fundamentais que nos ajudam a fazer o diagnóstico diferencial entre CDA e SMD. A não identificação de mutações nos genes com alterações moleculares já descritas como associadas a CDA, corrobora a hipótese de que há outros genes implicados.

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO4- 15:51/16:03

FRAÇÃO DE PLAQUETAS IMATURAS E SUA APLICAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE TROMBOCITOPENIAS CONGÉNITAS E ADQUIRIDAS

Catarina Faria Coelho[1]; João Neves[1]; Claudia Teixeira[1]; Eugénia Cruz[2]; Catarina Lau[2]; Sara Morais[2]; Ines Freitas[1]
(1-Centro Hospitalar Porto; 2-S/S)

Introdução: A fração de plaquetas imaturas (FPI) quantifica a população de plaquetas com maior conteúdo de RNA, podendo refletir a resposta trombopoiética medular. Este novo parâmetro encontra-se disponível em analisadores hematológicos baseados em citometria de fluxo, com potencial aplicação clinica no diagnóstico diferencial de trombocitopenias.
As trombocitopenias congénitas são um grupo heterogéneo de entidades de difícil reconhecimento. O reconhecimento tardio e a ausência de história familiar podem conduzir ao diagnóstico equívoco de trombocitopenia adquirida, em particular púrpura trombocitopénica imune (PTI), sendo que esta última é mais comum e constitui diagnóstico de exclusão.
Em particular, o diagnóstico diferencial entre trombocitopenias congénitas e PTI pode ser clinicamente difícil, requerendo experiência na avaliação da morfologia plaquetária e a conjugação com testes mais específicos, como agregometria, citometria de fluxo e estudos genéticos, que não se encontram disponíveis na maioria dos laboratórios clínicos. Neste contexto, a determinação da FPI pode oferecer uma alternativa vantajosa e reprodutível.

Material e Métodos: Estudo prospetivo que incluiu 27 doentes com diagnóstico de PTI, 11 doentes com macrotrombocitopenia familiar associada ao MYH9 (MTMYH9), 5 doentes com Síndrome de Bernard Soulier, 22 doentes com outras macrotrombocitopenias congénitas e 50 indivíduos saudáveis. A determinação dos parâmetros plaquetários automatizados foi realizada no analisador hematológico Sysmex XE-5000 e a morfologia plaquetária foi avaliada por microscopia ótica.

Resultados: A FPI apresentou-se significativamente aumentada em todos os grupos estudados em relação ao grupo controlo. Os valores mais elevados foram observados no grupo de MTMYH9, seguindo-se o grupo do Sindrome de Bernard Soulier, outras macrotrombocitopenias congénitas e o grupo de PTI, respetivamente. As diferenças observadas entre as várias patologias estudadas foram estatisticamente significativas (p<0.001).

Conclusão: Os resultados obtidos para os grupos de doentes com MTMYH9 e Bernard Soulier, permitem concluir que este parâmetro representa uma importante ferramenta na discriminação destas patologias. Assim, em função do resultado de FPI encontrado, e após exclusão de agregados plaquetários, o estudo da trombocitopenia pode ser melhor encaminhado.
O valor da FPI foi significativamente mais elevado nos doentes com trombocitopenias congénitas do que nos doentes com PTI. Deste modo, a presença de valores mais elevados de FPI deve orientar o estudo no sentido de despistar uma trombocitopenia congénita, embora este parâmetro não seja completamente discriminativo desta situação.
Em conclusão, os resultados sugerem a FPI como um parâmetro automatizado, de rápida execução e baixo custo, útil para o diagnóstico diferencial de trombocitopenias congénitas e adquiridas.

	Grupo	N	%	Média	Desvio Padrão	Erro Padrão da Média
IPF	Controlo	50	43,5	3,990	1,1881	,1680
	PTI	27	23,5	9,344	4,0250	,7746
	MYH9	11	9,6	61,164	10,3169	3,1107
	Bernard Soulier	5	4,3	45,260	7,9027	3,5342
	MT familiar	22	19,1	16,264	7,8174	1,6667

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO5- 16:03/16:15

TOXICIDADE DO TRANSPLANTE HEMATOPOIÉTICO AUTÓLOGO (THA): RESULTADOS A LONGO PRAZO EM 865 TRANSPLANTES

Margarida Fevereiro;Fátima Costa; Gilda Ferreira; Aida Botelho de Sousa
(H. Capuchos-CHLC)

À medida que os critérios de aceitação para THA se alargam a candidatos mais velhos, com mais comorbilidades, em fases mais avançadas de doença, torna-se necessário avaliar se o aumento expectável de morbilidade/mortalidade degrada os resultados. Para responder a esta questão, e por entendermos deverem ser divulgados aos serviços referenciadores os resultados "da vida real", reportamos a toxicidade a curto/longo prazo registada no nosso centro nos THA consecutivamente realizados em 19 anos, comparando os resultados globais com os dos últimos 5 anos.

Material e métodos. De Abr/97 a Mai/16 realizámos 865 THA em 712 doentes, cuja idade mediana (53 anos[a],17-73) passou de 50a até Mai/11 para 57 pós-2011. Tinham discrasia plasmocitária 337 doentes (483 THA), linfoma não Hodgkin 175 (176), Hodgkin 143 (146), leucemia aguda 31 (32), tumor de células germinativas 4 (6) e (até1999) carcinoma da mama 22. Foram retransplantados em recaída tardia 34 doentes. Três doentes tinham infecção VIH.

Resultados. A mediana de dias(d) de internamento foi de 20(14-109),reduzida para 18 desde 2011 e 17 desde 2014. A recuperação de 500 neutrófilos e 20000 plaquetas/ul deu-se a d+12 e +15. Foram administrados GCSF 7d, antibióticos iv 10d (8 pós-2011), 3U CE (0 pós-2011) e 2 transfusões de CP (medianas). Verificou-se bacteriémia em 25% dos THA (36% pós-2011) e globalmente toxicidade grau3/4 em 20%. Houve transferência para UCI em 2% dos THA (4% pós-2011). A mortalidade aos 30d foi 1.2% e aos 100d 2.9% (idade mediana 56). A taxas correspondentes pós-2011 são 1.5 e 2.7% (idade 64). A causa destas mortes foi infecciosa em 2/3, cardiovascular nos restantes. A mortalidade tardia em remissão foi 2.8%: 20 casos, 0.5-10a pós-THA, de causa cardiovascular em 6, infecciosa em 3, por fibrose pulmonar em 1 e 2ª neoplasia em 10 (de 20 documentadas em 18 doentes [2.5%] 4m-10a pós-THA). Com um *follow up* mediano de 5a estão vivos 60% dos doentes (linfomas 64%).

Discussão. Nos últimos 5 anos a idade mediana dos doentes que transplantámos aumentou significativamente, um número importante de doentes foi retransplantado na recaída e a infecção VIH deixou de constituir contra-indicação, todas razões para aumento de complicações infecciosas, reflectido em maior recurso a cuidados intensivos. No entanto a mortalidade não aumentou, e foi possível reduzir a duração do internamento e da antibioterapia. Estes resultados maduros numa série grande de doentes confirmam que o THA pode e deve ser alargado a faixas mais desfavoráveis de doentes.

(sem conflitos de interesse)

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO6- 16:15/16:27

INCIDÊNCIA E IMPACTO PROGNÓSTICO DAS MUTAÇÕES IDH1/2 E DNMT3A-R882 NA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA DE CARIÓTIPO NORMAL

Maria Luís Amorim; Gil Brás; Eliana Aguiar; Mariana Lopes; Joana Oliveira; Aida Barbosa; Cláudia Santos; Maria José Soares; Paula Gomes; José Eduardo Guimarães
(Serviço de Hematologia Clínica,Centro Hospitalar de São João - Porto, Portugal.)

Introdução: Os estudos de sequenciação em larga escala na Leucemia Mielóide Aguda (LMA) têm demonstrado mutações recorrentes em genes reguladores da metilação, nomeadamente, nos genes codificantes da DNA metiltransferase 3 (*DNMT3A*) e da isocitrato desidrogenase 1 e 2 (*IDH1* e *IDH2*). Estas mutações são mais frequentes na LMA de risco intermédio e cariótipo normal (CN). O seu potencial para refinar a estratificação de risco mantém-se por clarificar.

Objectivos: Análise retrospectiva unicêntrica da prevalência e capacidade prognóstica das mutações nos genes *IDH1* (R132), *IDH2* (R140 e R172) e *DNMT3A* (R882), numa coorte de LMA de CN tratada com intenção curativa, entre 2008 e 2015.

Resultados: De acordo com os critérios de inclusão supracitados e disponibilidade de material biológico, foram avaliados 86 casos, dos quais 36 (41,9%) do sexo masculino. A mediana de idades ao diagnóstico foi 55 (23-75) anos, com 33,7% (n=29) >=60 anos. O perfil de co-ocorrência *NPM1* e *FLT3*-ITD foi: *NPM1* wild-type (wt)/*FLT3*-ITD negativo n=31 (36%), *NPM1*-mutado/*FLT3*-ITD negativo n=25 (29,1%), *NPM1*-wt/*FLT3*-ITD positivo n=7 (8,1%), *NPM1*-mutado/*FLT3*-ITD positivo n=23 (26,7%). A prevalência das mutações *DNMT3A*-R882 foi 20,9% (n=18), *IDH1* 12,8% (n=11) e *IDH2* 12,8% (n=11), com o seguinte perfil de co-ocorrência: *IDH*-wt/*DNMT3A*-wt 61,6% (n=53), *IDH*-mutado/*DNMT3A*-wt 17,4% (n=15), *IDH*-wt/*DNMT3A*-mutado 12,8% (n=11), *IDH*-mutado/*DNMT3A*-mutado 8,1% (n=7). A prevalência das mutações *IDH1/2* e *DNMT3A*-R882 foi superior no grupo *NPM1*-mutado comparativamente ao *NPM1*-wt (50% *versus* 23.6%; p<0,05). O único factor com impacto na sobrevivência livre de doença (SLD) e sobrevivência global (SG) foi o perfil de co-ocorrência *NPM1* e *FLT3*-ITD (p<0,05). O grupo de melhor prognóstico foi o *NPM1*-mutado/*FLT3*-ITD negativo com SLD e SG de 39 e 42 meses, respectivamente, sendo o de pior prognóstico o *NPM1*-wt/*FLT3*-ITD positivo com SLD e SG de 5 e 7 meses. A presença de mutações *IDH1/2* e/ou *DNMT3A* não teve impacto na SLD e SG, quer na totalidade da amostra bem como no grupo *European Leukemia Net* de baixo risco (CN, *NPM1*-mutado e *FLT3*-ITD negativo).

Conclusões: As mutações de genes envolvidos na metilação (*IDH1/2* e *DNMT3A*-R882) foram prevalentes na nossa coorte de LMA com CN, tendo maior representatividade no grupo *NPM1*-mutado. A limitação da pesquisa ao codão R882 do gene da *DNMT3A* justifica a menor prevalência observada, comparativamente com estudos de referência. A presença de mutações *IDH1/2* e/ou *DNMT3A*-R882 não acrescentou capacidade de estratificação de risco ao perfil *NPM1* e *FLT3*-ITD. A reduzida dimensão da amostra poderá ter sido a principal limitação para a aferição de prognóstico destas mutações.

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO7- 16:27/16:39

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA) COM DISPLASIA OU SECUNDÁRIA A TERAPÊUTICA: INDUÇÃO COM ESQUEMA 7+3 OR SWOG 9126 EM PRIMEIRA LINHA?

Bruno Miguel Ferreira Loureiro; Dulcineia Pereira; Cláudia Moreira; Sérgio Chacim; Nelson Domingues; Ana Espírito-Santo; Isabel Oliveira; Ilídia Moreira; Luisa Viterbo; Cecília Correia; Susana Lisboa; Lurdes Torres; Susana Bizarro; Nuno Cerveira; Ângelo Martins; José Mário Mariz
(IPO-Porto)

Introdução: A LMA é uma doença heterogenea com várias opções terapêuticas. A combinação de antraciclina e citarabina continua a ser base comum a todos os esquemas. O acréscimo de um terceiro agente foi explorado em vários ensaios, contudo não existe consenso sobre qual o melhor protocolo de indução. A associação de ciclosporina mostrou reduzir a resistência às antraciclinas e melhorar os resultados em doentes com LMA secundária (LMAsec) e LMA em recidiva/resistente. Será que este benefício permanece em doentes com LMAsec em tratamento de 1ª linha?

Objectivos: Comparar a taxa de remissão completa (CR), sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida global (SG) em indivíduos com LMA secundária (associada a displasia [LMAd] e relacionada com terapêutica [LMAt]) tratados com os protocolos de indução "7+3" (citarabina+idarrubicina) e SWOG 9126 (daunorrubicina+ciclosporina+citarabina).
Métodos: Realizamos uma análise retrospetiva de 104 doentes com LMAsec não promielocítica e idade ≤65 anos diagnosticados e tratados no nosso centro entre 1998 e 2016. A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *SPSS statistics*.

Resultados: Dos doentes estudados 49% eram do sexo feminino e a idade mediana 54 [23-65]. 55 doentes (52.9%) foram tratados com "7+3" e 49 (47.1%) com SWOG 9126. Os casos de LMAd (n=66) mostraram tendência para SLR e SG superiores com o esquema "7+3" (SLR 5A 40.5% vs 31.9%; SG 5A 32,6% vs 25%), mas esta diferença não foi estatisticamente significativa (p=0.99 para SLR and p=0.80 for SG). Nos doentes com LMAt constatamos uma tendência para maior SLR nos indivíduos tratados com SWOG 9126 (SLR 5A 62.7% vs 25.4%, p=0.42) que não foi vista na SG (SG 5A 5% vs 7.1%, p=0.29). Na análise de regressão Cox, doentes com LMAt e doentes que não realizaram alo-transplante tiveram menor SG independentemente do regime de indução. Os doentes com ECOG elevado submetidos a SWOG apresentaram maior risco de mortalidade. Relativamente ao impacto na SLR, os doentes submetidos a indução com SWOG com mutação FLT3-ITD e não submetidos a alo-transplante tiveram maior risco de recidiva (análise univariada). O nº de consolidações com citarabina não mostrou ter impacto na SLR e na SG em ambos os regimes de indução.

Conclusão: O protocolo de indução SWOG 9126 não mostrou diferenças face ao esquema "7+3" nos doentes com LMAsec. Os casos de LMAd podem potencialmente beneficiar do protocolo "7+3". O protocolo SWOG 9126 poderá ser reservado para casos de LMA em recidiva/refratários.

Declarações de conflito de interesse: nada a declarar.

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO8- 16:39/16:51

QUAL O VALOR PROGNÓSTICO DA BIÓPSIA ÓSSEA DO DIA 14 (BOD14) NA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA)?

Marcos Lemos; Fátima Costa; Cátia L. Gaspar; Margarida Fevereiro; Nuno Almeida; Carolina Midões Correia;
Luís Pedro Monteiro; Leonor Morais Sarmento; Ana Tomé; Rita Gerivaz; Madalena Silva; Alexandra Monteiro; Gilda Ferreira; Luísa Checa; Joana Caldas; Patrícia Ribeiro; Ernesto Cruz; Marta Prata; Isabel Poças; Aida Botelho de Sousa
(H. Capuchos-CHLC)

Na LMA a resposta precoce à quimioterapia (QT) de indução prediz a remissão subsequente e influencia a sobrevivência livre de doença: esta convicção está subjacente à prática generalizada de documentar a obtenção de aplasia numa BO realizada 7-10 dias após a conclusão do ciclo de indução (IND1) e de instituir de imediato uma reindução (IND2) em caso de persistência de blastos. No entanto o valor desta "BOd14" permanece controverso, nomeadamente por a presença de blastos residuais poder não representar doença persistente e poder condicionar decisões arbitrárias e/ou inadequadas. Para esclarecer esta questão, analisámos o impacto da BOd14 nos doentes com idade <=60 anos consecutivamente submetidos a QT intensiva de 1ªlinha no nosso centro nos últimos 18 anos.

Métodos: O regime de indução foi idarrubicina+citarabina ("3+7") até 2 ciclos. Por protocolo foi mandatória BOd14, sendo o número de blastos avaliado por morfologia e imunohistoquímica. Analisámos a influência dos achados da BO (aplasia, <10% ou >=10% blastos) sobre a taxa de remissão completa (RC) e a incidência cumulativa de recaída (ICR), em paralelo com o impacto de outros factores potencialmente relevantes: risco genético, associação a mielodisplasia/tratamento prévio (LMAsec), idade (< *vs* >=40), e leucocitos à entrada (< *vs* >=50000/ul).

Resultados: Em 374 doentes tratados entre Mai/98 e Mai/16, com idade mediana de 48 anos (14-60), 55% homens, 21% com LMAsec, a taxa de RC global foi de 74%, sendo 14% das RC obtidas com IND2 (22% nas LMAsec). A taxa de RC foi 80% se BOd14 de aplasia, 62% se blastos <10% e 23% se >=10% (p<0.001 para todas as comparações). Dos restantes factores avaliados só foram significativos o risco genético (favorável 98%, intermediário 78%, desfavorável 33%,p<0.001) e a classificação *de novo vs* LMAsec (79% *vs* 51%,p<0.001). Em análise multivariada os 3 parâmetros retiveram significado independente. A ICR não diferiu para RCs pós-BOd14 com blastos (quer <10% quer >=10%) ou de aplasia (p=ns).

Discussão: Confirma-se neste estudo que a BOd14 é um factor *independente* para a obtenção de RC. São ainda particularmente relevantes as respostas aqui dadas a 2 questões controversas: uma BOd14 com escassos blastos induz uma probabilidade de RC significativamente superior a uma BOd14 com >=10% blastos, podendo não haver lugar a início imediato de IND2; e a duração da RC subsequente a uma BOd14 *sem aplasia* não difere da RC pós- aplasia, contrariando a noção de RC "cosmética" na ausência de aplasia.

(sem conflitos de interesse a declarar)

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO9- 16:51/17:03

VALIDAÇÃO DO VALOR PREDITIVO DA TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE POSITRÕES (PET) INTERINA EM LINFOMA DE HODGKIN AVANÇADO (LHA) EM CONTEXTO DA PRÁTICA CLÍNICA CORRENTE NUM CENTRO ÚNICO

Marta Pires de Lima[1]; Laura Barreiro Varela[2]; Diana Viegas[1]; Francesca Pierdomenico[1]; Susana Carvalho[1]; Albertina Nunes[1]; Maria Gomes da Silva[1]

(1-Instituto Português de Oncologia Lisboa Francisco Gentil; 2-Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela)

A prolongada sobrevivência da maioria dos doentes com LH tem implicações terapêuticas, procurando-se limitar toxicidades mantendo a eficácia; para isso é crítica a estratificação prognóstica. O elevado valor preditivo de resposta da Tomografia por Emissão de Positrões após 2-4 ciclos de quimioterapia (PET interina, PET-I) está demonstrado em ensaios clínicos; a utilização generalizada dependerá da aplicabilidade à prática clínica geral, eventualmente limitada por requisitos técnicos e interpretativos. Para avaliar o valor preditivo da PET-I em LHa na prática corrente realizámos um estudo retrospetivo de todos os adultos (>16 anos) com LHa (IIBX, III e IV), diagnosticados entre 2012 e 2014 num centro único, tratados com ABVD e estadiados com PET antes e após tratamento. A PET foi interpretada de acordo com os critérios de Juweid ou Deauville e realizada em centro único, sem revisão central; os resultados não implicaram modificação terapêutica. Comparámos as características demográficas, clínicas e terapêuticas dos doentes que realizaram PET-I após 4º ABVD com as dos que nãoa realizaram (nPET-I) pelo teste do Qui-quadrado. A Sobrevivência Sem Progressão (SLP, desde o diagnóstico até à recaída/progressão/morte por qualquer causa) foi calculada pelo método de Kaplan-Meier e a comparação feita com o teste Log-rank. Para a análise estatística utilizou-se o SPSS versão 23.0

Dos 50 doentes incluídos (mediana de idades 34a; 58% homens; estádio: IIBX 8%, III 36%, IV 56%; doença volumosa 26%; sintomas B 56%; IPS>3 20%; mediana ciclos ABVD 8) 10 (20%) realizaram PET-I. Nos doentes nPET-I houve predomínio do género masculino comparando com PET-I (p=0.045); as restantes características foram semelhantes nos 2 grupos. A taxa de resposta completa na população total foi 86%. Com um follow-up mediano de 30 meses, 2 doentes morreram e a SLP foi de 86% aos 2 anos.

Dos doentes com PET-I, 3 foram positivos (30%); destes 2 progrediram após tratamento. Dos 7 doentes PET-I negativos apenas 1 progrediu. Assim, o valor preditivo positivo e negativo da PET interina foi de 66.7% e 85.7% A SLP dos doentes PET-I positivos foi inferior às dos negativos (mediana 10.3 e 42.7 meses, respectivamente).

A pequena série de doentes com LHa que realizaram PET-I é representativa da população total acompanhada no centro no mesmo período; a proporção com resultado positivo é semelhante à descrita na literatura e a sua evolução clínica confirma o elevado valor preditivo do exame e suporta sua a utilização na prática clínica corrente.

SESSÃO SIMULTÂNEA 1

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Maria Gomes da Silva; Manuel Cunha*

CO10- 17:03/17:15

ALTERAÇÕES DO MICROAMBIENTE IMUNOLÓGICO NOS GÂNGLIOS LINFÁTICOS COM INFILTRAÇÃO POR CÉLULAS B NEOPLÁSICAS – ESTUDO PRELIMINAR

Ana Lopes[1]; Adriana Roque[2]; Susana Pedreiro[3]; Sandra Silva[3]; Isabel Silva[3]; Margarida Coucelo[2]; Marília Gomes[2]; Artur Paiva[3]; Letícia Ribeiro[2]

(1-Departamento de Química da Universidade de Aveiro; Unidade de Gestão Operacional de Citometria do Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Unidade de Gestão Operacional de Citometria do Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: Múltiplos trabalhos têm avaliado o papel do microambiente tumoral e da evasão à vigilância imune nas neoplasias, representando um alvo terapêutico promissor.
Não obstante, este fenómeno ainda não está clarificado nas neoplasias linfoproliferativas de células B (SLPB), nomeadamente no referente à interação entre a célula B neoplásica e as células T e NK nos gânglios linfáticos (GGL), podendo o seu efeito ser anti- ou pró-tumoral.
Com este estudo pretendeu avaliar-se o microambiente do GGL com SLPB no que respeita à celulariedade e função das células T e NK.

Métodos: Foram analisadas 12 amostras de GGL de doentes SLPB ao diagnóstico - linfoma linfocítico/LLC-B (n=5) e LNH-B (n=7). O grupo controlo foi constituído por 7 amostras de GGL normais/reativos.
Quantificaram-se por citometria de fluxo as células dendríticas (DC), NK, B, T e suas subpopulações CD4 (Th), CD8 (Tc) e T reguladoras (Tregs). Em termos funcionais, e pela produção de citocinas intracelulares após ativação *in vitro* (PMA e ionomicina), quantificaram-se as células Thc17 (produtoras de IL-17), Thc1 (produtoras de IFNg) e NK produtoras de IFNg. Após *cell-sorting* das populações TCD4 e TCD8, avaliou-se por qRT-PCR a expressão de *IL-2* e *IL-10*.

Resultados: Observou-se um aumento da %linfócitos e uma diminuição da %DC na LLC-B (p=0.01 e p=0.03, respetivamente) e LNH-B (p=0.03 e p=0.002) *vs* controlo. Nas células T, ocorreu um aumento da %CD4 e consequente diminuição das CD8 na LLC-B comparativamente ao LNH-B e controlo (p=NS), assim como um aumento tendencial da frequência de Tregs em ambos os grupos de doentes *vs* controlo (p=NS).
Relativamente às subpopulações funcionais de células T e NK, observou-se uma grande heterogeneidade no grupo controlo, com aumento da % de células Th/c17 e NK-IFNg^{+}. Comparando os dois grupos de SLPB, verificou-se um aumento de células Th1 e Tc1 na LLC-B relativamente ao LNH-B, em linha com o aumento da expressão de mRNA de *IL-2* nas TCD4(p=NS) e CD8 (p=0.019). Relativamente à expressão de mRNA de IL-10, esta encontrava-se aumentada nas TCD8 nos grupos LLC-B (p=0.004) e LNH-B (p=0.002) *vs* controlo.

Discussão e conclusões: Estes resultados, embora preliminares e limitados pelo tamanho da amostra, sugerem a presença de alterações das subpopulações de leucócitos nos GGL infiltrados por células B patológicas, assim como nos compartimentos funcionais das células T, promovendo um ambiente mais ou menos inflamatório, facto que poderá contribuir para uma melhor compreensão da patogenia, estabelecimento do prognóstico e desenvolvimento de novos alvos terapêuticos nas SLPB.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO11- 15:15/15:27

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS EM LINFOMA FOLICULAR LOCALIZADO: OBSERVAÇÃO OU TRATAMENTO IMEDIATO?

Joana Lobato[1]; Diana Viegas[1]; Susana Esteves[2]; Rita Coutinho[1]; Maria Gomes da Silva[1]
(1-Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil; 2-Unidade de Investigação Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil)

O linfoma folicular (LF) tem um comportamento heterogéneo e um padrão contínuo de recaídas. Cerca de 1/4 dos doentes apresenta doença em estádio I ao diagnóstico. Na ausência de estudos prospetivos comparativos entre as diversas terapêuticas e a observação, a abordagem destes casos ao diagnóstico não é consensual.

Com o objetivo de comparar a sobrevivência global (SG) e livre de eventos (SLE) entre doentes com LF em estádio I tratados imediatamente (T+) e os mantidos em observação durante pelo menos 6 meses após diagnóstico (T-) realizámos um estudo de coorte, retrospetivo e unicêntrico. Foram incluídos todos os doentes consecutivos com LF em estádio I de novo entre 2001 e 2013. As SG e SLE foram calculadas pelo método Kaplan-Meier e a comparação entre grupos pelo teste log-rank estratificado por FLIPI, após comparação das características basais: idade, género, massa volumosa, FLIPI e FLIPI2.

Identificámos 60 doentes em estádio I entre 450 com LF diagnosticados no mesmo período: 22 no grupo T- e 38 no T+. Os esquemas terapêuticos mais utilizados em T+ foram radioterapia do campo envolvido (71%), RCVP (8%) e CHOP (8%). Em T- 7/22 doentes receberam eventualmente tratamento ao longo do período analisado pelo aparecimento de sintomas; e 4 progrediram para estádios avançados (2 com transformação em LBDGC), recebendo RCHOP (3) e RCVP (1). Comparando os grupos T- e T+ não encontrámos diferenças na idade (mediana 60 e 61,5a; p=0,735); género (masculino 27% versus 45% e feminino 73% versus 55%, p=0,287); e risco FLIPI2 (baixo, intermédio e alto: 32%, 50% e 0% versus 32%, 47% e 5%; p=0,685). Contudo 90% dos doentes T- (versus apenas 68% dos T+; p=0,019) pertenciam ao grupo de baixo risco FLIPI. Com um seguimento mediano de 56 meses no grupo T- e 109 meses no T+, a SLE e SG aos 5 anos foram de 74% e 60% (p=0,497), e 95% e 89% (p=0,870), respetivamente; esta semelhança manteve-se na SLE após controlo para os grupos de risco FLIPI e doença volumosa (p=0,750 e p=0,577; respetivamente).

Nesta série as estratégias de observação e tratamento ao diagnóstico demonstraram eficácia semelhante, com mais de 2/3 dos doentes T- ainda em observação após uma mediana de 5 anos. Com limitações inerentes a um estudo retrospetivo, os resultados reforçam a observação como opção válida em LF localizado ao diagnóstico. Estes resultados realçam a necessidade de estudos multicêntricos e prospetivos.

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO12- 15:27/15:39

LINFOMA B PRIMÁRIOS CUTÂNEOS: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Renata Cabral; Mafalda Castro; Iolanda Fernandes; Rosário Alves; Margarida Lima
(Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos e Mastocitoses, Serviços de Hematologia e Dermatologia, Centro Hospitalar do Porto.)

Introdução: Os linfomas B primários cutâneos (LBPC), representando cerca 20% dos linfomas primários cutâneos (LPC), compreendem um grupo heterogéneo de linfomas, cuja biologia e clínica difere das variantes nodais. Os LBPC de "células pequenas" (LBPC-CP), que englobam linfomas de zona marginal (LBPC-ZM) e foliculares (LBPC-F), têm habitualmente curso clínico indolente e excelente prognóstico, com taxas de sobrevida aos 5 anos superiores a 90%. Os LBPC de células grandes (LBPC-CG), de curso mais agressivo, atingem taxas de sobrevida aos 5 anos inferiores a 60%, sendo cada vez mais importante a distinção entre o "tipo perna" e outras formas destes linfomas. O tratamento deve ser ajustado ao tipo de linfoma, risco e estadio clínico. As formas indolentes devem ser tratadas com excisão cirúrgica ou radioterapia, quando localizadas, ou com terapêuticas sistémicas – ex. interferão alfa 2a (IFN-alfa2a); rituximab - se disseminadas. A quimioterapia (associada ou não a rituximab) deve reservar-se às formas mais agressivas, doença avançada ou resistência às terapêuticas prévias.

Objectivos: Análise retrospectiva dos casos de LBPC seguidos na Consulta Multidisciplinar de Linfomas Cutâneos, entre 2003-2016, incidindo sobre os tratamentos realizados em 1ª linha e "outcomes" registados.

Resultados: Foram revistos 38 casos de doentes com o diagnóstico de LBPC (16 do sexo feminino), com uma mediana de idades de 59 anos (minima:24, máxima:92), correspondendo a 15,2% dos LPC diagnosticados nesse período. A mediana do tempo de "follow-up" foi de 83 meses (2-239 meses). Dos 38 doentes, 24 correspondiam LBPC-CP (LBPC-ZM: n=15; LBPC-F:n=9) e 14 a LBPC-CG ("tipo perna" n=3; "tipo não perna" n=8; plasmablásticos n=3). Dos LBPC-CP, 7 foram tratados inicialmente com excisão cirúrgica, 2 com radioterapia; 3 com ambas; 3 com corticoterapia (intralesional/oclusão); 1 com antibioterapia; 4 com IFN-alfa2a e 4 com poliquimioterapia. Respeitando aos doentes com LBPC-CG: 1 doente faleceu sem tratamento, 2 foram tratados apenas com radioterapia, 1 com IFN-alfa2a; 2 com rituximab, 8 com poliquimioterapia (1 destes em associação com radioterapia). Faleceram 5 dos 38 doentes (13.1%; 1 LBPC-CP e 4 LBPC-CG). A mediana do tempo de sobrevida global (SG) foi de 93 e 32 meses para os LBPC-CP e LBPC-CG, respectivamente. Os piores resultados foram observados com os LBPC-CG "tipo perna" e plasmablásticos.

Conclusões: Os LBPC têm um curso mais "benigno" que as variantes nodais, e em especial os LBPC-CP, como linfomas indolentes e de bom prognóstico, não devem ser tratados de forma agressiva. Verificou-se uma SG prolongada com tratamentos "conservadores".

*os dois primeiros autores contribuíram igualmente para a elaboração do trabalho

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO13- 15:39/15:51

LINFOMA DE HODGKIN PEDIÁTRICO – FATORES PREDITIVOS DE RESPOSTA

Márcio Tavares[1]; Marta Pinto Almeida[2]; Teresa Sousa[3]; Cristina Silva[3]; Carlos Mendes[3]; Armando Pinto[2]
(1-Serviço Onco-Hematologia - IPOFG-Porto; 2-Serviço Pediatria - IPOFG-Porto; 3-Serviço Hematologia Laboratorial - IPOFG-Porto)

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) pediátrico apresenta um excelente prognóstico. Nos últimos anos, tem-se assistido a uma preocupação crescente com os efeitos tardios do tratamento combinado e os protocolos mais recentes recomendam a individualização precoce do tratamento. A resposta obtida após 2 ciclos de quimioterapia (QT) reflete a quimiossensibilidade do tumor e é um bom indicador da resposta final ao tratamento.

Objetivos: Análise retrospetiva dos doentes com LH pediátrico tratados num hospital oncológico entre 2009-2014. Avaliação de fatores preditivos de resposta.

Métodos: Elegíveis todos os doentes com idade < 18 anos admitidos com o diagnóstico de LH clássico e tratados de acordo com os protocolos da EORTC no Serviço de Pediatria entre janeiro 2009 e dezembro 2014. Excluídos os seguintes doentes: 1) LH predomínio linfocítico; 2) tratamento de acordo com outros protocolos; 3) perda de seguimento. A resposta obtida após 2 ciclos de QT foi classificada de acordo com os critérios definidos em ambos os protocolos. A capacidade preditiva de resposta do valor absoluto de linfócitos, eosinófilos e monócitos e do ratio linfócitos/monócitos (ratio LM) foi avaliada através de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Resultados: 67 doentes com LH clássico foram analisados, 35 rapazes, com mediana de idades de 14,6 anos (intervalo interquartil 11,8-16,5). O principal subtipo histológico foi esclerose-nodular (n=64), os restantes 3 do subtipo rico em linfócitos. Sintomas B e doença *bulky* estavam presentes em 50,7% (34/67) e 40% (20/50) dos doentes, respetivamente. Completaram os protocolos EuroNET-PHL-C1 e EuroNET-PHL-C2 44 (65,7%) e 23 (34,3%) doentes, respetivamente. O PET intermédio, após o 2º ciclo de QT, foi negativo em 70% (44/63). Catorze doentes atingiram resposta adequada após o 2º ciclo de QT e não receberam radioterapia, de acordo com os protocolos. Doença *non-bulky*, estadio I, ratio LM aumentado e PET intermédio negativo associaram-se de forma significativa com uma resposta adequada. Nenhum doente com doença *bulky* obteve resposta adequada. O seguimento mediano foi de 49,1 meses (mínimo 6,6 e máximo 86,8). Quatro doentes apresentaram recidiva do linfoma e necessitaram de transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos. Verificaram-se 3 óbitos, 2 deles relacionados com progressão da doença. A sobrevivência global (SG) foi de 95,3%. Após a análise multivariável, ratio LM diminuído associou-se a uma chance aumentada de obter resposta inadequada (OR 5,4, p=0,02).

Conclusões: O nosso estudo confirma o excelente prognóstico do LH pediátrico com SG de 95,3%. Caracterizar os fatores preditivos de resposta é fundamental para individualizar o tratamento, reduzindo a toxicidade sem comprometer o excelente prognóstico. O ratio LM é um biomarcador acessível, reprodutível e preditivo de resposta. A avaliação funcional por PET é insuficiente e a avaliação anatómica por TC deve igualmente ser considerada na decisão terapêutica.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO14- 15:51/16:03

IMPACTO DA REVISÃO DE CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE MIELOMA MÚLTIPLO APLICADA A UMA POPULAÇÃO DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA.

Alina Ionita; Inês Coelho; Maria Gomes da Silva
(Instituto Português de Oncologia de Lisboa)

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia plasmocitária, denominada indolente (MMI) na ausência de lesão de orgão-alvo. Recentemente, a revisão dos critérios diagnósticos incluindo marcadores associados a maior risco de progressão, permitiu identificar um subgrupo de doentes até agora considerado indolente, que parece beneficiar de terapêutica precoce em contraste com observação, passando a considerar-se MM.

Para identificar a fracção de doentes anteriormente classificados como MMI que cumprem critérios de MM na nova classificação e analisar a sua evolução, conduzimos um estudo de coorte unicêntrico e retrospectivo, analisando as características demográficas e clínicas de todos os doentes com MM diagnosticados entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2014. No grupo MMI identificámos os que transitam para a categoria de MM segundo os novos critérios (MMI/MM). Comparámos as características clínicas, necessidade terapêutica, intervalo até ao primeiro tratamento (IPT) e sobrevivência global (SG) dos doentes com MMI/MM e com MMI usando os testes Fisher, Mann-Whitney e Log-Rank conforme adequado. Calculámos o IPT e SG pelo método Kaplan-Meier. Usámos os critérios diagnósticos publicados pelo IMWG (Lancet 2014).

Em 349 doentes com MM, 29 (8%) não apresentavam lesão de orgão (indolentes na anterior classificação). Nestes (mediana de idade ao diagnóstico 66 (44-80) anos, 62% mulheres), 21 doentes tinham ISS e R-ISS 1, 7 ISS 2-3 e R-ISS 2. Os principais subtipos de MM foram IgGκ em 18 (62%), IgGλ em 6 e IgAκ em 4 doentes. Apenas 12/29 doentes (41%) foram avaliados com PET, TC ou RM. 6/29 doentes (20%) cumpriam os critérios actuais de MM (1 lesão óssea > 5mm em RM, 5 critérios bioquímicos) e apenas 1 foi imediatamente tratado. Os subgrupos MMI/MM e MMI não diferiam na idade, sexo distribuição por grupos de risco ou tipo de MM ($p>0.5$). 4/6 doentes deste grupo (67%) iniciaram terapêutica por aparecimento de lesão de orgão-alvo. Uma fracção significativamente inferior dos casos de MMI (4/23, 17%) progrediu e necessitou de tratamento ($p=0.033$). Com uma mediana de seguimento de 33 meses, os doentes MMI/MM apresentaram um IPT e uma SG inferiores aos MMI (mediana de 6.8 meses vs não atingida, $p=0.039$ e 23 meses vs não atingida, $p=0.019$, respectivamente). Três das 5 mortes em estudo (2 MMI/MM e 1 MMI) foram devidas a progressão de doença.

Os resultados confirmam a relevância da classificação segundo critérios mais restritos, permitindo identificar corretamente os casos de doença aparentemente indolente, com maior risco de progressão e que beneficiam de terapêutica precoce.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO15- 16:03/16:15

MUTAÇÕES MYD88 L265P E CXCR4 NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MACROGLOBULINÉMIA DE WALDENSTROM

Ana Teresa Simões[1]; Diana Mota[1]; Susana Almeida Santos[2]; Margarida Coucelo[1]; Catarina Geraldes[1]; Marta Duarte[1]; Marília Gomes[1]; Jose Carlos Almeida[1]; Luis Francisco Araújo[1]; Artur Paiva[2]; Letícia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Unidade de Gestão Operacional de Citometria de Fluxo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A mutação somática *MYD88* L265P foi recentemente descrita em 80-100% de doentes com Macroglobulinémia de Waldenstrom (MW) e parece conferir vantagem proliferativa através da activação da via BTK/IRAK/NF-kB. Estudos posteriores demonstraram a presença desta mutação em 50-80% dos MGUS IgM e numa minoria de doentes com Linfoma de Zona Marginal (LZM) (7%), sendo rara na Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)-B e negativa no Mieloma Múltiplo (MM) incluindo nos IgM-secretores. Em cerca de 30% das MW MYD88^{L26P} foram identificadas mutações somáticas no gene *CXCR4* que parecem conferir diminuição de sensibilidade a fármacos que actuam na via BTK/IRAK.

Objectivos: Determinar a prevalência de mutações *MYD88*^{L265P} e *CXCR4* num grupo de doentes com neoplasia de células B maduras sugestiva de MW. Estabelecer uma correlação entre a presença de mutações, características laboratoriais (idade, parâmetros hematológicos, níveis de IgM) e clínicas (síndrome de hiperviscosidade e terapêutica).

Material e Métodos: Foram incluídos 28 doentes, 13 MW, 7 LZM, 4 LLC-B, 1 LLP, 1 MGUS IgM, 1 MM-IgM e 1 Tricoleucemia, diagnosticados de acordo com os critérios OMS2008. A pesquisa de MYD88^{L265P} foi efectuada por ASO-PCR em DNA de medula óssea/sangue periférico. Nos doentes *MYD88*^{L285P} foram pesquisadas mutações do C-terminal do *CXCR4* por sequenciação de Sanger.

Resultados: A mutação *MYD88*^{L265P} foi identificada em 14/28 (50%) dos doentes: 11/13 (84,6%) MW, 2/7 (28,6%) LZM, 1/1 MM-IgM, não tendo sido detectada nos restantes grupos. Apenas 1/11 MW MYD88^{L285P} tinha mutação *CXCR4*(S338fs*28). Para as características laboratoriais estudadas não se observaram diferenças estatisticamente significativas para os grupos: MYD88^{L265P} *vs* *MYD88*$^{wild\text{-}type}$, MW *MYD88*^{L265P} *vs* MW *MYD88*$^{wild\text{-}type}$ e LZM *MYD88*^{L265P} *vs* LZM *MYD88*$^{wild\text{-}type}$. Dos doentes estudados, 2 apresentaram síndrome de hiperviscosidade, ambos MYD88^{L265P} (1 MW, 1 MM-IgM) e 9 iniciaram terapêutica, 7 dos quais *MYD88*^{L265P} (5 MW, 1 MM-IgM, 1 LZM).

Discussão: A mutação *MYD88*^{L265P} foi mais prevalente na MW, tendo sido detectada em 84,6%, o que está de acordo com o descrito, e em 28,6% dos LZM. Na literatura, não é consensual o diagnóstico de MM IgM *MYD88*^{L265P}, podendo tratar-se de uma MW *MYD88*^{L265P}. À semelhança de outros grupos, não se observaram diferenças estatisticamente significativas para características clínico-laboratoriais tendo em conta a presença da mutação MYD88^{L265P}. Apenas 1 MW *MYD88*^{L265P} apresentava mutação *CXCR4*.

Conclusão: O diagnóstico diferencial entre MW e outras neoplasias de células B maduras com diferenciação de células plasmáticas é muitas vezes complexo, pelo que, a identificação da mutação *MYD88*^{L265P} poderá ser útil como marcador diferencial entre as patologias que cursam com componente IgM.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO16- 16:15/16:27

TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO EM DOENTES COM 75 ANOS OU MAIS – ESTUDO MULTICÊNTRICO PORTUGUÊS

Cristina João[1]; Rui Bergantim **[2]; Sérgio Chacim **[3]; Manuel Neves **[4]; Celina Afonso[5]; Manuela Bernardo[6]; Henrique Coelho[7]; Cristina Fraga[8]; Catarina Geraldes[9]; Ana Jorge[5]; Paulo Lúcio[1]; Ana Macedo[10]; Teresa Mendonça[6]; Andreia Moreira[8]; Sara Pinto[11]; Adriana Roque[9]; Maria Reis[12]; Fernanda Trigo[2]; Helena Matos Silva[12]; Susana Esteves[6]; Graça Esteves[4]; Cristina Gonçalves *[13]
(1-Fundação Champalimaud, Lisboa; 2-Centro Hospitalar de S. João, Porto; 3-Instituto Português de Oncologia do Porto, Porto; 4-Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisboa; 5-Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa; 6-Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Lisboa; 7-Centro Hospitalar Gaia/Espinho, Gaia; 8-Hospital do Divino Espirito Santo, Ponta Delgada; 9-Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra; 10-Centro Hospitalar do Algarve e Faculdade de Ciências da Saúde-Universidade da Beira Interior; 11-Hospital de Aveiro, Aveiro; 12-Centro Hospitalar Tondela-Viseu, Viseu; 13-Hospital de S. António, Centro Hospitalar do Porto, Porto; Grupo Português de Mieloma Múltiplo, GPMM)
* Presidente do GPMM;
** igual participação neste trabalho.

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) afeta maioritariamente doentes idosos. A estratégia terapêutica adotada depende de características relacionadas com o MM e das co-morbilidades e fragilidade dos doentes.

Métodos: Estudo observacional, retrospetivo, multicêntrico (12 centros) em doentes com MM sintomático e idade ≥75 anos no início do tratamento de primeira linha. Foram incluídos todos os doentes que iniciaram primeira linha entre Janeiro/2009 e Junho/2015. O objetivo foi caracterizar as principais abordagens terapêuticas de primeira linha (protocolos baseados em corticoide+alquilante-QT, bortezomib-PBB ou em talidomida-PBT) e respetiva efetividade e toxicidade. Foram avaliadas características demográficas, tipo e risco de MM, primeira e segunda linha de tratamento, resposta à primeira linha (R1L), tempo até 2ª linha (T2L) sobrevivência livre de eventos (SLE), sobrevivência global (SG) e toxicidades G3-4.

Resultados: Foram incluídos 386 doentes com mediana de idade ao diagnóstico de 79 anos (70-95), 47% do sexo feminino; 30% com performance status (ECOG)>2, 57% com ISS=3 e 30% com ISS=2. Identificaram-se 33% dos doentes (39em 117dts) com risco citogenético elevado, 37% apresentavam clearance de creatinina basal <40mL/min, 62% doença óssea e 16% doença extra-medular. A mediana de linhas de tratamento foi uma. Com mediana de seguimento de 23,5 meses, 43% estão vivos e 17% ainda sob tratamento. Os doentes foram tratados em 1ª linha com PBB (n=119, 31%), PBT (n=65, 17%) ou com QT (n=147, 38%). A R1L e a mediana do T2L nos grupos PBB/PBT/QT foi de 80%/69%/48% (p<0,001) e 24,5/21,4/25,4meses (p=0,889), respetivamente. A SLE nos mesmos grupos foi, respetivamente, 14,2/13,9/14,8meses (p=0,420) e a SG foi de 36,5/29,5/25,3meses (p=0.088). As toxicidades G3-4 identificadas foram 55%/38%/29%, respetivamente (P<0.001); sendo a mais frequente a hematológica (20%/17%/16%), seguida da neurológica (13%/14%/3%). A 2.ª linha de tratamento foi iniciada em 156dts (40%): 49(31%) com alquilante+corticóide, 30(19%) com regimes baseados em lenalidomida, 28(18%) com PBB, 27(17%) com PBT.

Conclusão: Esta coorte retrospetiva espelha uma realidade muito heterogénea, tendo sido possível compreender que os idosos que iniciaram 1ªlinha de tratamento com novos agentes têm melhores taxas de resposta, sem melhoria na SLE. No entanto, os doentes tratados com PBB apresentam um benefício da SG de 7,0 e 11,2 meses em relação aqueles tratados com PBT e QT, respetivamente, embora à custa de uma maior toxicidade. A avaliação cuidadosa da fragilidade e co-morbilidades poderá ajudar a selecionar futuramente os doentes candidatos ao tratamento com novos agentes.

Conflitos de Interesse: Vários autores receberam honorários por participarem em Advisory Boards e/ou palestras e/ou consultoria a diversas empresas farmacêuticas (Amgen, Celgene, Janssen, BMS, Gilead, Roche, Om-Pharma, Novartis, Sanofi Genzyme).

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO17- 16:27/16:39

MSH3 E BLM COMO FACTORES DE SUSCEPTIBILIDADE E PROGNÓSTICO EM SMD

André Barbosa Ribeiro*[1]; Mafalda Santos Melo*[2]; Letícia Balanco[2]; Ana Cristina Gonçalves[3]; Raquel Alves[3]; Emília Cortesão[1]; Letícia Ribeiro[4]; Luisa Mota Vieira[5]; Ana Bela Sarmento Ribeiro[1]

(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Universidade de Coimbra; 2-Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 3-Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; CNC.IBILI, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 4-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; CNC.IBILI, Universidade de Coimbra, Coimbra, Por; 5-Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada, Açores; Portugal; Instituto Gulbenkian de Ciência, Oeiras, Portugal; Instituto de Biossistemas)

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) englobam um grupo heterogéneo de doenças clonais da célula estaminal hematopoiética caracterizada por citopenias no sangue periférico, hematopoiese ineficaz e elevado risco de transformação para Leucemia Mielóide Aguda (LMA).
Diversos mecanismos estão envolvidos no desenvolvimento e progressão da doença, nomeadamente a consecutiva acumulação de mutações no DNA, o que permite colocar a hipótese de que defeitos nos mecanismos de reparação do DNA poderão contribuir para a sua patogénese e evolução. Variantes em genes responsáveis pelos sistemas de reparação do DNA foram identificadas como podendo desempenhar um papel na suscetibilidade para o cancro. No entanto, a relevância destas variantes em SMD não está esclarecida.

Objectivos: Investigar a associação de genes de reparação do DNA com a suscetibilidade e o prognóstico de doentes com SMD.

Métodos: Realizou-se um estudo caso-controlo. em 60 doentes com SMD e 120 controlos emparelhados por idade e sexo. Genotipou-se por PCR em tempo real 10 SNPs (um por gene: XRCC5, RMI1 RAD52, XRCC3, BLM, TOP3A, OGG1, LIG1 ERCC2 e MSH3) As frequências dos alelos, os genótipos e os perfis genéticos foram calculados e comparados entre doentes e controlos. O papel destes genes na suscetibilidade para SMD foi avaliado por análise de regressão logística. A influência no prognóstico foi avaliada estimando-se a taxa de transformação em LMA e a sobrevivência através de curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Verificou-se que indivíduos heterozigóticos para o polimorfismo do gene MSH3, c.2655+5137C>G, apresentam maior suscetibilidade para desenvolver SMD (OR = 6.882; 95% lC 1.789-26.479; $p < 0.003$), sendo esse risco atribuído ao alelo G (OR = 6.405; 95% lC 1.552-30.469; $p < 0.003$). Além disso, os homozigóticos para o polimorfismo do gene BLM, c.-4-889A>C, apresentam maior taxa de progressão para LMA (HR = 7.646; 95% lC 1.362-24467; $p < 0.023$).
Para as variantes dos restantes genes não se observou diferenças significativa entre doentes e controlos.

Discussão e Conclusão: Este trabalho sugere que a variante c.2655+5137C>G do gene MSH3 pode influenciar a suscetibilidade para desenvolver SMD, e que a variante c.-4-889A>C do gene BLM poderá estar implicada no risco de transformação em LMA.
A realização de estudos de associação genome-wide com um maior volume de amostras e com populações com background genético diferente, poderá permitir que estas variantes genéticas sejam utilizadas como marcadores de risco e de prognóstico em SMD.

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

* Primeiros autores *ex aequo*.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO18- 16:39/16:51

SEQUENCIAÇÃO MASSIVA PARALELA NO ESTUDO DAS SMD DE BAIXO RISCO - ESTUDO PRELIMINAR

Rita Tenreiro[1]; Margarida Coucelo*[1]; André Barbosa Ribeiro[2]; Sandra Marini[1]; Mónica Santos[1]; Emília Cortesão[3]; Ana Bela Sarmento Ribeiro[4]; Letícia Ribeiro[5]

(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra - POrtugal; 3-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 4-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; CNC.IBILI; 5-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal)

Introdução: As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo heterogéneo de doenças clonais associadas a risco de progressão leucémica. Actualmente o diagnóstico é baseado na presença de citopenias, displasia medular e periférica e alterações citogenéticas clonais. Recentemente, através de técnicas de sequenciação massiva paralela, foi possível a identificação de mutações genéticas e/ou epigenéticas presentes na génese e evolução deste grupo de patologias, sendo as mais frequentemente descritas as que envolvem o spliceossoma ou os mecanismos de metilação do DNA, respectivamente. A importância prognóstica da maioria destas mutações permanece ainda por estabelecer.

Objectivo: Identificação de mutações genéticas presentes por técnicas de *Next Generation Sequencing (*NGS) numa coorte de doentes com diagnóstico de SMD de risco baixo e intermédio-baixo de acordo com o *International Prognostic Scoring System* (IPSS).

Material e Métodos: Pesquisa de mutações em 45 genes de linhagem mielóide por NGS (*Ion Torrent PGM, Thermo Scientific®*), em 22 doentes com SMD. A correlação com os dados clínicos e laboratoriais de doentes com SMD (critérios da OMS) e com o score de risco IPSS (doentes de risco baixo ou intermédio-baixo) será efectuada com recurso a métodos estatísticos adequados.

Resultados: Dos 22 doentes estudados 9 são do género masculino e 13 do feminino. A mediana de idades é 77,5 anos (61-93 anos). Os principais subtipos da OMS são: Citopenia Refractária com Displasia Multilinha (n=8), Anemia Refractária com Excesso de Blastos-1 (n=5), Anemia Refractária com Sideroblastos em Anel (n=3) e SMD com deleção isolada 5q (n=3). Dez doentes estão incluídos na categoria de baixo risco e 8 na de intermédio-baixo do IPSS. Ao diagnóstico 3 doentes apresentavam dependência transfusional. Catorze doentes iniciaram terapêutica com agentes estimuladores da eritropoiese, e apenas 4 apresentaram resposta. A sobrevivência cumulativa aos 60 meses foi de 88%. A colheita das amostras decorreu, em média, 25±17,65 meses após o diagnóstico. A análise preliminar (n=10) demonstra a existência de mutações em 80% dos casos, envolvendo maioritariamente genes relacionados com metilação do DNA: 5 mutações distintas no gene TET2 (p.R1516X, p.L1299X, p.R1232X, p.R1516X, p.V218fs), identificadas em 4 doentes; 1 mutação no gene IDH1R132H e outra no gene da DNMT3AGly869Cys; foram identificadas 2 mutações do gene TP53 (I195T e R273C), 1 no gene SRSF2p.P95_R102del e 1 em ASXL1p.S993G. Um doente apresentava 2 mutações no gene TET2 e em outros 3 doentes foram detectadas 2 mutações em 2 genes distintos.

Conclusões: As mutações mais frequentemente identificadas são as dos genes envolvidos na metilação do DNA, conforme descrito na literatura, identificando o que poderá ser um grupo de doentes com SMD elegível para terapêutica com agentes hipometilantes. O eventual benefício de tratamento precoce está ainda por definir.

*Ambos os autores contribuíram igualmente para o trabalho.

Sem conflito de interesses a declarar.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO19- 16:51/17:03

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA (MFP): CARACTERIZAÇÃO DOS DOENTES TRATADOS NUM ÚNICO CENTRO

Daniela Alves[1]; Lurdes Guerra[1]; Blanca Polo[1]; Inês Conde[1]; Manuel Neves[1]; Helena Martins[1]; Conceição Lopes[1]; Sara Valle[1]; Sónia Matos[2]; Sónia Santos[2]; João Lacerda[1]; Carlos Martins[1]; Fernanda Lourenço[1]; Raul Moreno[1]; Daniel Viriato[3]; Marília Antunes[4]; João Raposo[1]

(1-CHLN - Hospital de Santa Maria; 2-GenoMed - Diagnósticos de Medicina Molecular SA; 3-Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos SA; 4-Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa - Departamento de Estatística e Investigação Operacional e CEAUL)

Introdução: A MFP é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada por fibrose medular, citopenias, hematopoiese extra-medular e desregulação da via sinalização JAK/STAT.

Métodos: Análise descritiva dos doentes diagnosticados com MFP entre 2009 e 2016 no nosso centro. Eram elegíveis os doentes com diagnóstico anatomo-patológico inequívoco de MFP, que tivessem pelo menos iniciado o estudo mutacional.

Resultados: Foram avaliados 49 doentes, 45% do sexo masculino, com mediana de idade de 70 anos. Estudo mutacional: 55.1% (27 doentes) eram JAK2 V617F positivos. Dos restantes 22 doentes, 2 apresentavam mutação MPL W515 L/K, 5 tinham mutação CALR, e 2 eram triplo-negativos. 13 doentes não tinham a avaliação mutacional completa.
O International Prognostic Scoring System (IPSS) foi calculado nos 49 doentes, apresentando esta distribuição: Baixo-risco=14.29%; Intermédio-1=26.53%; Intermédio-2 =34.69%; Alto-risco=24.49%. O Dynamic International Prognostic Scoring System-plus (DIPSS-plus) foi calculado em 22/49 doentes: Baixo risco=18,2%; Intermédio-1=18.2%; Intermédio-2=40.9%; Alto risco=22.6%. Em 21 destes doentes calculou-se DIPSS-plus na última avaliação: 11 doentes mantiveram o mesmo score, sendo que 6 doentes agravaram o score e em 4 doentes DIPSS-plus melhorou.
Quanto ao tratamento escolhido, com uma mediana de linhas de tratamento de 1 (0-3), 2 doentes não realizaram terapêutica, 35 (71.43%) receberam 1 linha, enquanto que 9 (18.37%) e 3 (6.12%) doentes receberam 2 e 3 linhas de tratamento, respectivamente.
Em primeira linha, 59.18% receberam Hidroxicarbamida, 14.29% análogos de eritropoietina (aEPO) e 6.12% lenalidomida. Transplante alogénico, ruxolitinib, corticoterapia e terapêutica investigacional foram opção de 1ª linha em 1 doente cada. A melhor terapêutica de suporte não foi considerada como terapêutica de 1ªlinha. A duração média do tratamento de 1ª linha foi de 15,59 meses. 12 doentes iniciaram 2ª linha. A razão mais comum para alteração foi toxicidade à terapêutica prévia. Como estratégias de 2ª linha de tratamento, os doentes receberam lenalidomida (4 doentes), transplante alogénico (2 doentes), aEPO (1 doente), hidroxicarbamida (1doente), interferão (1 doente) e quimioterapia (1doente).
Faleceram 13 doentes (26,53%): 5 por infecção, 2 por toxicidade relacionada com transplante, 2 por progressão, 2 por causa desconhecida, 1 doente por segunda neoplasia e 1 doente por hemorragia, não relacionada com MFP.

Conclusão: Este estudo, descreve a abordagem clínica do ponto de vista de diagnóstico e terapêutica de um grupo de doentes heterogéneo com MFP. A evolução da estratificação de risco de MFP integrando dados citogenéticos e moleculares permitirá definir estratégias terapêuticas baseadas nas melhores terapêuticas disponíveis.

Conflitos de interesse: Daniela Alves teve apoio estatístico por parte da Novartis Farma. Lurdes Guerra - advisory board Novartis e BMS.

SESSÃO SIMULTÂNEA 2

18 de Novembro de 2016 15:30 – 17:30 | **Sala 2**

Moderadores/Chairs: *Letícia Ribeiro; Jorge Coutinho*

CO20- 17:03/17:15

O VALOR DO HALVING TIME E DA REDUÇÃO LOGARÍTMICA COMO PREDITORES DE RESPOSTA MOLECULAR NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÓNICA EM DOENTES COM RESPOSTA SUB-ÓPTIMA AOS 3 MESES

Maria João Mendes; Margarida Coucelo; Ana Teresa Simões; Gisela Ferreira; Alexandra Pereira; José Carlos Almeida; Luís Francisco Araújo; Marta Duarte; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: Na Leucemia Mielóide Crónica (LMC), a avaliação de resposta molecular aos 3 meses de tratamento com Inibidores das tirosina-cinases (TKI) define como doentes com resposta sub-óptima aqueles com valor de transcrito BCR-ABL1>10%. Estes apresentam pior prognóstico e são incluídos num grupo em que se recomenda alterar o tratamento para TKIs de 2ªlinha numa fase precoce. No entanto, alguns respondem favoravelmente a longo prazo sem mudança de terapêutica. A cinética de decréscimo do BCR-ABL1, calculada aos 3 meses de tratamento, poderá ajudar a discriminar os doentes que alcançarão respostas óptimas posteriormente daqueles que necessitarão de mudar de tratamento para TKI de 2ª linha.

Objectivos: Num grupo de doentes com LMC, analisar as diferenças clínico-laboratoriais entre os doentes com resposta óptima e sub-óptima, após 3 meses de tratamento com Imatinib. Nos doentes com resposta molecular sub-óptima aos 3 meses, determinar o valor preditivo do *halving time* e da redução logarítmica (*log reduc*) na resposta molecular aos 6 e 12 meses.

Métodos: Análise retrospectiva de 24 doentes com LMC fase crónica, seguidos no mesmo centro. O *halving time* foi calculado segundo a fórmula proposta por Branford *et al* (2014),$c=-ln(2)/k$, onde c corresponde ao valor do *halving time*, k $(k=[ln(b)-ln(a)]/d)$ à redução do transcrito BCR-ABL1 entre a quantificação inicial (a) e a dos 3 meses (b), dividido pelo número de dias (d) entre as duas avaliações. A *log reduc* ($log(a/b)$) foi determinada aos 3 meses, onde a corresponde ao valor QPCR aos 3 meses e b o valor basal de transcrito ao diagnóstico. Análise estatística descritiva realizada através do *Statistical Package for the Social Sciences* statistical program (SPSS, v.21). O valor preditivo foi calculado pelo *area under the curve* (AUC), programa *MedCal*. Os *cut-offs* óptimos foram calculados usando o Younden (J) Index.

Resultados: Entre Janeiro de 2006 e Agosto de 2014, 24 doentes com LMC iniciaram tratamento de 1ªlinha com Imatinib 400mg id; 16 homens(66,7%) e 8 mulheres(33,3%), média de idades=57,71anos(±15,75). Achados clínico-laboratoriais ao diagnóstico: média Hb=12,4g/dL(±1,81), Plaq=452,9x10^3/uL(±299,5), mediana Leuc=75,1x10^3/uL(141), %média de basófilos periféricos=2,43%(±1,8) e blastos periféricos=2,3%(±2,07); média LDH=1302,7U/L(±852,4); tamanho médio de baço palpável=13cm(±5,97). Os scores Sokal e EUTOS foram determinados em 21/24 doentes (Sokal: 3(14,3%) risco baixo; 9(42,9%) risco intermédio; 9(42,9%) risco alto. EUTOS: 19(90,5%) risco baixo; 2(9,5%) risco alto). Aos 3M, 14 doentes (48,3%) apresentavam resposta molecular óptima (QPCR3M≤10%) e 10 (41,7%) sub-óptima (QPCR>10%). O nível de transcrito basal era mais elevado no grupo de resposta sub-óptima, de forma estatisticamente significativa (127,3±70,6*vs*73,5±25,5;p=0,04), sem outras diferenças significativas entre os grupos. No grupo de resposta molecular sub-óptima, o *halving time* foi altamente preditivo de resposta molecular óptima aos 6M (AUC=0,93;p<0,0001), assim como de falência (AUC=0,83;p=0,02). A *log reduc* foi altamente preditiva de resposta molecular óptima aos 6M (AUC=0,96;p<0,0001) e aos 12M (AUC=0,83;p=0,03), e de falência aos 12M (AUC=0,85;p=0,01). Os *cut-offs* (J) mais preditivos do *halving time* e da *log reduc* foram obtidos para a resposta molecular óptima aos 6M (J=0,87): um valor de *halving time* de 22,59dias e uma *log reduc* de -1,1 aos 3M foram preditivos de resposta molecular óptima aos 6M.

Discussão: A nossa análise revelou que doentes com resposta molecular sub-óptima aos 3M apresentavam níveis de transcrito BCR-ABL1 basais significativamente mais elevados. Neste grupo de doentes, um *halving time* de 22,59dias e uma redução logarítmica de -1,1, aos 3 meses, foram preditivos de resposta molecular óptima aos 6 meses de tratamento. Deste modo, a aplicação de parâmetros de cinética de decréscimo de transcrito BCR-ABL1, numa fase precoce de tratamento, poderão contribuir para discriminar o outcome dos doentes com LMC.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO21- 15:00/15:15

VALOR DE HBA2 NO DIAGNÓSTICO DE BETA-TALASSÉMIA MINOR – "ATENÇÃO À ZONA CINZENTA"

Luis Relvas; Celeste Bento; Elizabete Cunha; Ana Catarina Oliveira; Janet Pereira; Tabita Magalhães Maia; M. Leticia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

A homozigotia para a mutação de *splicing* alternativo *HBB*: IVSI-6 (C>T) é o genótipo mais frequente de beta talassemia intermédia na nossa população e foi mesmo designada de "beta talassemia intermedia tipo português" (Tamagnini et al, 1983). Os portadores de IVSI-6 (C>T) são caracterizados por apresentarem uma hipocromia e microcitose ligeiras, com valores de HbA2 apenas moderadamente aumentados, podendo mesmo ser inferiores a 3.5%. A correta identificação destes portadores é importante, sobretudo quando se está perante um casal que pretende ter filhos.

Objectivo: Avaliar a percentagem de indivíduos com hipocromia e microcitose e valores de Hb A2 entre 3.2% e 3.4%, que são portadores de beta talassémia, alertando para a necessidade de adequar os *cut-offs* de HbA2 às alterações genéticas no gene *HBB* típicas da população portuguesa

Material e Métodos: Pesquisa parametrizada no Clinidata XXI de todos os indivíduos estudados no nosso laboratório no período de Janeiro de 2007 a Janeiro de 2016. As condições para a pesquisa foram a presença simultânea de hipocromia e microcitose (ajustados à idade) e valores de HbA2 de 3.2% a 3.4% inclusive, tendo sido excluídas as amostras com variantes de hemoglobina, com informação clinica de sideropenia ou com alfa talassemia caracterizada molecularmente.

Resultados: Foram identificados 43 indivíduos com anemia hipocrómica e microcítica, HbA2 de 3.2% a 3.4% nos quais tinha sido feito o estudo do gene *HBB* para despiste de beta talassemia por indicação clínica. Dos indivíduos identificados dezanove apresentavam um valor de HbA2=3.2% (19/43), onze HbA2 de 3.3% (11/43) e treze HbA2 de 3.4% (13/43). Foi identificada a mutação IVSI-6 (T>C) em 2 indivíduos com HbA2=3.2% (10%), em 5 com HbA2=3.3% (45%) e em 7 com HbA2=3.4%.(54%). Não foram detetadas outras mutações. Os restantes indivíduos foram classificados como provável alfa talassemia e recomendada a continuação do estudo, caso se justificasse.

Conclusões: Identificámos 32% (14/43) de indivíduos que, pelo *cut-off* convencional de HbA2 (≥3.5%) para diagnóstico de beta talassémia minor, não teriam sido diagnosticados correctamente. Com base neste dados, propomos que em indivíduos com hipocromia e microcitose, com RDW normal ou ligeiramente elevado, sem sideropenia, com HbA2 entre 3.2-3.4%, seja feita a pesquisa de mutações no gene *HBB* de forma a descartar uma beta talassemia minor por mutações Beta^{+}. Sendo esta uma das formas mais frequentes de talassemia no nosso país, é necessário ter sempre presente que a clássica regra de HbA2>3,5% para diagnóstico de beta talassemia minor tem, pelo menos, uma exceção que não pode ser ignorada para que não se corra o risco de aconselhamentos genéticos incorretos.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO22- 15:15/15:30

MORBILIDADE OBSTÉTRICA E ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS: QUE SIGNIFICADO?

Rita Oliveira[1]; Joana Desterro[2]; Rui Matos[1]; Mónica Pereira[1]; Eugénia Cruz[1]; Fernanda Leite[1]; Jorge Braga[3]; Jorge Coutinho[1]; Sara Morais[1]

(1-Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto; 2-Serviço de Hematologia Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa; 3-Serviço de Obstetrícia, Centro Materno-Infantil do Norte - Centro Hospitalar do Porto)

Introdução: O reconhecimento da associação entre anticorpos antifosfolipídeos (AAF) e morbilidade obstétrica (MO) nos anos 70 levou a que essa morbilidade (abortamentos precoces recorrentes, morte fetal, pré-eclampsia e insuficiência placentária) fosse considerada, a par das tromboses venosa e arterial, critério clínico de síndrome antifosfolipídeo (SAF). Ao fim de mais de 30 anos e de um número incontável de estudos, ainda falta evidência de qualidade que suporte esta associação, tal como reconheceram os peritos no *14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Obstetric Antiphospholipid Syndrome*. As disparidades entre os vários estudos devem-se a diferentes critérios clínicos e/ou laboratoriais (avaliados diferentes perfis de anticorpos e sua intensidade) ou a falta de repetição dos testes (tal como definido nos critérios laboratoriais de SAF).
Em 2014 apresentámos resultados da avaliação de 208 mulheres com MO que cumpriam os critérios clínicos definidos para diagnóstico de SAF, e de um grupo controlo de 78 mulheres em idade gestacional e gestações prévias não complicadas. Na nossa população não se verificou associação entre trombofilias congénitas e MO. Quanto aos AAF presentes em 22 mulheres avaliadas, foram mais frequentes do que na população controlo, mas sem significado estatístico (10.6% vs 3.9%; p=0.07).

Objectivos: Avaliar se as 22 mulheres com AAF positivos obedecem a critérios clínicos e laboratoriais definidores de SAF obstétrico; avaliar clínica trombótica e obstétrica posterior à avaliação inicial; correlacionar diferentes perfis de anticorpos (anticorpos isolados, dupla e tripla positividade) com diferentes perfis clínicos.

Resultados: Apenas 6 das 22 mulheres com AAF apresentaram critérios laboratoriais de SAF (2.9% das 208 mulheres), 5 com tripla positividade (anticoagulante lúpico (LA), anticorpos ACA e anti-B2GPI) e uma com LA^+ isolado; duas mulheres apresentavam morte fetal (6.7%, 2/30) e 4 pré-eclampsia/HELLP síndrome (7.3%, 4/55). Posteriormente, 2 destas mulheres tiveram gestações sucedidas sob terapêutica com HBPM e aspirina; uma teve 3 gestações sem sucesso apesar da terapêutica; as restantes não voltaram a engravidar. Nenhuma teve eventos trombóticos na avaliação posterior. Das restantes 16 mulheres, 1 perdeu-se para *follow-up*, 8 apresentaram LA^+ fraco e 7 apresentaram ACA e anti-B2GPI em títulos baixos, não confirmados em avaliação subsequente.

Conclusões: Na população com abortamentos recorrentes (100/208) não há associação com AAF, tal como defendido por outros. A tripla positividade já considerada como perfil de AAF de maior risco trombótico, parece associar-se também a maior risco obstétrico. Estes resultados não são a favor do SAF como causa predominante de morbilidade obstétrica.

Declaração de Conflito de Interesse: Os autores não tem qualquer conflito de interesse a declarar.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO23- 15:30/15:45

TISSUE INSTRUCTION DICTATES SPATIAL DIVERSITY OF EFFECTOR T CELL PROGRAMS IN GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Pedro Santos e Sousa[1]; Sophie Ward[1]; Laura Jardine[2]; Cara Lomas[1]; Thomas Conlan[1]; Heather West[1]; Ivana Ferrer[1]; Hannah Shorrock[3]; Terry K Means[4]; Claire Winship[3]; Matthew Collin[2]; Vincent Plagnol[3]; Clare L Bennett[1]; Ronjon Chakraverty[1]
(1-UCL Cancer Institute, London, UK; 2-Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; 3-UCL Genetics Institute, London, UK; 4-Center for Immunology and Inflammatory Diseases, Massachusetts General Hospital, Charlestown, USA)

Introduction: Graft-versus-host disease (GVHD) is one of the major complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT), and its occurrence severely limits the success of this curative therapeutic procedure. It is not known why only certain tissues are prone to GVHD injury despite widespread antigen expression. Although it has been the focus of intensive research in the past decades, the mechanisms that induce and regulate GvHD immunopathology are still poorly understood. It is accepted that disruption of specific effector molecules can have distinct effects upon individual GVHD organs; however, there has been no unbiased or systems-wide approach to defining the mechanisms underlying tissue-specific pathology. We have adopted a systems immunology approach in mice and humans to address the hypothesis that GVHD target tissues exert dominant, idiosyncratic roles in regulating effector T cell (Teff) functions.

Material and Methods: In the context of two clinically relevant murine models of GVHD, the evolution of donor Teff transcriptomes were tracked at multiple sites and time points within the same host following alloHSCT. Donor derived $CD8^+$ T cells were flow sorted from multiple organs in mice developing GVHD: Model 1 – transfer of B6 polyclonal T cells to MHC-matched, multiple minor antigen-mismatched 129 BMT recipients; Model 2 – transfer of monoclonal HY-specific TCR-transgenic MataHari CD8+ T cells to MHC-matched B6 male BMT recipients. Gene expression was profiled with the Affymetrix Genechip® Mouse Gene 2.0 ST Array.

Results: Principal components analysis revealed that (1) the transcriptome of $CD8^+$ Teff cells in peripheral tissues and in the lymphoid organs very distinct, (2) these profiles diverged sharply between the different GVHD target organs, and (3) were also segregated within individual sub-compartments of single organs. Weighted gene correlation network analysis showed that T cell programs in GVHD exhibited a spatially diverse modular structure of effector differentiation programs in mice and humans, with TCR-repertoire independent and tissue-autonomous gene clusters underpinning proliferation in lymphoid organs versus pro-inflammatory cytokine generation and pathogenicity in target organs.

Consistent with the concept of compartment-specific interactions driving Teff cell programming, we found that in the skin dermal-epidermal migration of Teff was linked to the up-regulation of effector programs related to cell cycle commitment, mRNA synthesis and enhancement of metabolic activity. A similar switch toward a full effector identity was observed in $CD8^+$ T cells derived from human patients with skin GVHD. To investigate the mechanisms imposing skin-specific regulation of Teff cell functions, we evaluated changes in the transcriptome and function of $CD8^+$ T cell in the presence or absence of Langerhans cells (LC). In the absence of LC, donor $CD8^+$ T cells were rendered incapable of up-regulating the full array of effector genes, showed impaired differentiation into resident memory cells and failed to induce cutaneous GvHD, an effect that required in situ interaction between LC and T cells within the epidermis. We identified a feed-forward loop requiring LC responsiveness to IFN-g which enabled LC to induce cognate activation and expansion of incoming T cells, providing Notch-dependent signals to enhance local cytokine production by Teff and Notch-independent signals to promote resistance to apoptosis.

Conclusion: Collectively, these data demonstrate that GVHD is defined by tissue-autonomous instruction of Teff cell identity; in the skin, this is dictated by migration to the epidermis and interaction with LC in situ. Our work provides a rationale for precision therapies directed at blocking GVHD-inducing programs in individual tissues. By avoiding global immune suppression, these approaches may permit preservation of graft-versus-tumour effects following allo-SCT.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO24- 15:45/16:00

ASPERGILOSE INVASIVA (AI) NA LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA). QUANDO É ÚTIL A PROFILAXIA?

Nuno Almeida; Fátima Costa; Aida Botelho de Sousa
(H. Capuchos-CHLC)

A estratégia de abordagem da AI nos doentes sob quimioterapia (QT) intensiva por LMA é alvo de controvérsia mantida. Embora a maioria dos serviços siga recomendações de profilaxia alicerçadas em escassos ensaios com comparadores discutíveis, parece hoje claro que a opção (empírica, preemptiva, profiláctica) deve ter em conta a incidência local de AI. Desde 2006 seguimos uma estratégia de preempção/diagnóstico precoce; no entanto a detecção em 2011 de um aumento preocupante da incidência de AI no nosso centro conduziu-nos à instituição de profilaxia primária a partir de Abr/12, com avaliação prospectiva e discussão periódica dos resultados, que aqui relatamos.

Métodos: De Jan/06 a Mar/12 foram tratados 308 doentes em 629 ciclos de 1ªlinha ou subsequentes (377 induções, 252 consolidações) sendo neste período a profilaxia secundária a única admitida. De Abr/12 a Mai/16 foram tratados 197 doentes em 378 ciclos (230 induções, 148 consolidações) sob voriconazol profiláctico. Em ambos períodos os quartos possuiam filtros HEPA e pressão positiva e os regimes de QT não variaram. Os casos de AI foram classificados por critérios EORTC/MSG. Comparámos a incidência de AI, a mortalidade global e a mortalidade atribuível (específica) às 12 semanas.

Resultados: No 1º período registaram-se 82 casos de AI (pulmonar em 79, sinusal em 3) sendo 6 provadas, 43 prováveis e 33 possíveis. Metade ocorreu na indução, 33% em consolidação, os restantes em reindução. A maioria (excluindo 5 inclusões em ensaio) foi tratada com voriconazol, sendo a taxa de sucesso global de 82%. Duas das 11 falências ocorreram em consolidação. A mortalidade global às 12 semanas foi de 23% e a mortalidade atribuível 12%. Documentaram-se neste período 2 casos de *Mucor* rinocerebral. No 2º período, houve 13 casos de AI (pulmonar em 12, intestinal em 1) sendo 1 provada, 7 prováveis e 5 possíveis. A maioria (77%) dos casos surgiu na indução. A taxa de sucesso (antifúngicos diversos) foi de 85%. A mortalidade global às 12 semanas foi de 23% (sendo nula a atribuível). As diferenças entre os 2 períodos são significativas para a incidência de AI (27% *vs* 6.6%) e para a mortalidade específica (ambos p = 0.000).

Conclusões: A estratégia de preempção/diagnóstico precoce, embora exigente, é atractiva por poupar a maioria dos doentes à toxicidade de antifúngicos inúteis. No entanto em centros com incidência alta de AI como o nosso, a instituição de profilaxia mostra-se fortemente compensadora.

(sem conflitos de interesses a declarar)

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO25- 16:00/16:15

DOWN-REGULATION OF PD-1 EXPRESSED BY REGULATORY T CELLS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS DURING TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY

Paulo Rodrigues-Santos[1]; Jani Sofia Almeida[2]; Patrícia Couceiro[2]; Vera Alves[1]; José Rui Simplício[2]; Lenka Ruzičková[3]; Paulo Freitas-Tavares[3]; Manuel Santos-Rosa[1]
(1-Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2-Lab Imunologia e Oncologia, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra; 3-Serv Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introduction: Programmed death-1 (PD-1) receptor and its ligands (PD-L1 and PD-L2) are involved in attenuating tumor immunity and facilitating tumor progression. PD-1, PD-L1 and PD-L2 therapeutic blocking agents have been reported to have significant antitumor effects. In chronic myeloid leukemia (CML), the expression of this receptor and its ligands is not fully characterized for the different subsets of cells of the immune system in which their expression is found constitutively or post-induction.

Aims: In this study, we analyzed the expression of PD-1 and its ligands on regulatory T cells (Tregs) in chronic phase CML patients to understand the mechanisms underlying suppressor effects that inhibit the anti-leukemia immune response.

Material and Methods: Peripheral blood samples from chronic phase CML patients (n=50) under imatinib, dasatinb, nilotinib, bosutinib, ponatinib and Interferon-alpha 2b (IFN-α 2b), therapy were analyzed by multi-parametric flow cytometry for the characterization of regulatory T cells and surface expression of PD-1. Buffy coats (n=13) from healthy blood donors were used as control. Cytokines and chemokines were evaluated in a 34-plex panel by xMAP technology (Luminex®). Gene expression analysis and miRNA profiling were also performed for these samples. Results: PD-1 Tregs were found significantly decreased ($p < 0.0001$) in CML patients and down-regulation of this receptor was also observed ($p<0.01$). Naïve and memory Treg subsets were equally affected. No significant alterations were observed for PD-L1 and PD-L2 ligands. Although TGF-β and IL-10 production was not significantly altered by down-regulation of PD-1 in Tregs, the overall effect of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy suggests a negative impact in these cells concerning the anti-leukemic immune response.

Conclusions: Regulatory T cells represent a major population of suppressors in the immune response against leukemia. Down-regulation of PD-1 receptor in Tregs during chronic phase CML reinforces the notion that discontinuation of treatment must be carefully evaluated beforehand, since these suppressor cells could permit the proliferation of existent residual leukemic cells.

Financial Support: FEDER (Programa Operacional Factores de Competitividade – COMPETE) and FCT (Fundação para a Ciência e a Tecnologia) through project PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014.

Declaration of interests: All authors declare that they have no competing interests.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO26- 16:15/16:30

EUROPEAN STOP TRIAL USING STANDARDIZED MOLECULAR CRITERIA: CONTRIBUITION TO THE EUROSKI-TRIAL

Joana Diamond; Hélio Belo; António Medina de Almeida
(Instituto Português de Oncologia de Lisboa)

Background: Imatinib discontinuation offers a new perspective to patients with CML that are in prolonged remission.

Aims: European stop TKI study, EURO-SKI, was designed to define prognostic markers to increase the rate of patients in durable deep MR (molecular response) after stopping TKI. Another aim is the calculation of saved treatment costs per country. Here we present the analysis of results from a single institution.

Methods: Adult CML patients in chronic phase CML on Imatinib (IM) treatment in confirmed MR for at least one year (≥4-log reduction on IM therapy for ≥ 12 months) and under IM for at least 3 years were eligible. Final MR4.0 confirmation and molecular monitoring included quantification of BCR-ABL^{IS} transcripts from PB performed every month in the first 6 months after IM discontinuation, every 1,5 months from 7 to 12 months and every 3 months in the second and third years.

Results: From October 2013 to December 2014, 26 patients in chronic phase were enrolled in the study. Time from diagnosis of CML to first day of stopping IM varied from 3 to 18 years, median time was 8 years and median duration of MR4.0 before stopping IM was 6 years (range 2-12). MR4.0 was confirmed in all patients. Median time on IM therapy for these patients was 5 years (range 2-11) and medium follow-up after imatinib discontinuation was 28 months (range 18-33). Eleven patients out of 26 (42.3%), with a median follow-up of 25 months (range 18-30), lost MMR at a median time of 3 months (range 1-5) after imatinib discontinuation. They restarted IM at the time of MMR loss and molecular response was restored after a median time of 2.5 months (range 1-4) in all re-treated patients Fifteen patients (58%) remained in MMR after IM discontinuation, however, 3 of these patients had later relapses and lost MMR after a median time of 30 months (range 21-33).

Conclusions: The probability of loosing response after IM discontinuation in this cohort is estimated as 42.3% at 21 months, which is similar to that reported in other studies and 53.8% at 30 months.Our results suggest that 1 log increase in the second month after IM withdrawal may identify patients that are more likely to relapse. We estimate that from November 2013 to November 2016 the treatment saved cost is roughly 1.362.000 € (36000 € /per year/per patient).

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO27- 16:30/16:45

PAPEL DA VARIABILIDADE GENÉTICA DA VIA KEAP1-NRF2 NA SUSCEPTIBILIDADE E PROGNÓSTICO DE DOENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Sandra Marini*[1]; Joselina Reis Antunes*[2]; José Pedro Carda*[3]; André Barbosa Ribeiro[3]; Rita Tenreiro[4]; Lenka Ruzickova[4]; Raquel Alves[5]; Joana Jorge[6]; Ana Pires[6]; Gilberto Marques[7]; Lénia Jorge[7]; Letícia Ribeiro[8]; Ana Cristina Gonçalves[5]; Ana Bela Sarmento-Ribeiro[3]

(1-Serviço de Hematologia Clínica, CHUC; 2-Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 3-Serviço de Hematologia Clínica, CHUC, Coimbra, Portugal; Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – Universidade de Coimbra; 4-Serviço de Hematologia Clínica, CHUC, Coimbra, Portugal; 5-Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; CNC.IBILI – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 6-Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal; 7-Serviço de Patologia Clínica, CHUC, Coimbra, Portugal; 8-Serviço de Hematologia Clínica, CHUC, Coimbra, Portugal; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal)

Introdução: A leucemia linfocítica crónica (LLC) é a leucemia mais prevalente na população adulta Ocidental. Um dos mecanismos associados ao desenvolvimento desta patologia está relacionado com o stresse oxidativo (SO), ou seja com o desequilíbrio entre a produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS) e a sua eliminação pelas defesas antioxidantes. O gene do fator nuclear (derivado dos eritrócitos) - 2 tipo 2 (NFE2L2) e seu supressor Kelch-like ECH – associated protein 1 (KEAP1), desempenham um papel central no equilíbrio das ROS. Alterações nestes genes, quer devidas a mutações somáticas quer a variantes genéticas (SNP), têm sido associadas a algumas neoplasias hematológicas.

Objectivos: Avaliar o papel de dois SNPs nos genes *NFE2L2* e *KEAP1* na susceptibilidade para LLC, a sua influência no prognóstico/sobrevivência e a sua correlação com as características clinico-laboratorias dos doentes.

Métodos: As variantes genéticas rs13001694 (*NFE2L2*) e rs11085735 (*KEAP1*) foram genotipadas por tetra-primers-AMRS-PCR, em 176 doentes com LLC e 261 controlos. O papel destes genes na suscetibilidade para LLC e a sua associação com características clinico-laboratorias foi avaliado por análise de regressão logística e/ou pelo teste exato de Fisher. A influência no prognóstico e na sobrevivência foi realizada através de curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Os resultados revelaram que os indivíduos com o genótipo GG(*NFE2L2*) apresentam maior risco de desenvolver LLC [Odds ratio (OR): 2,032; Intervalo de confiança (IC)95%: 1,234-3,351; p=0,004]. Além disso, o perfil genotípico (PG) GG/CC (*NFE2L2/KEAP1*) constitui um factor risco (OR: 2,186; IC95%: 1,279-3,744; p=0,003) para o desenvolvimento de LLC enquanto o perfil AA/CC constitui um factor protetor (OR: 0,634; IC95%: 0,407-0,984; p=0,037). Por outro lado, os doentes com genótipo AG (*NFE2L2*) e/ou CC (*KEAP1*) apresentam maior taxa de resposta completa a esquemas terapêuticos com rituximab (NFE2L2 AG: OR 1,6, IC 95% 1,063-3,933, p=0,037; KEAP1 CC, OR 1,2, IC95% 1,041-3,477, p=0,045; *NFE2L2/KEAP1* AG/CC: OR 1,9, IC95% 1,843-4,485, p=0,017) e com fludarabina (*NFE2L2/KEAP1* AG/CC: OR 1,5, IC95% 1,119-3,887, p=0,026). Por fim, a sobrevivência global dos doentes com LLC parece ser influenciada pela perfil genotípico *NFE2L2/KEAP1* [doentes com PG AG/AC apresentam menor sobrevivência média (72,5±13,8 meses) que os doentes com outros PGs (139,4±10,2 meses; p=0,037)], enquanto que a sobrevivência livre de progressão parece ser influenciada pelo genótipo do *KEAP1* [doentes com genótipo CC apresentam maior sobrevivência média (198,0±13,6 meses) relativamenteaos doentes com genótipos AA e AC (85,3±13,4 meses; p=0,022)].

Conclusão: Este estudo sugere que as variantes genéticas rs13001694 (*NFE2L2*) e rs11085735 (*KEAP1*) influenciam o desenvolvimento de LLC, a resposta à terapêutica com rituximab e fludarabina, assim como a sobrevivência global e livre de progressão dos doentes com LLC.

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

* Os três primeiros autores participaram de igual forma na realização do trabalho.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO28- 16:45/17:00

MANUTENÇÃO COM RITUXIMAB EM DOENTES COM LINFOMA FOLICULAR AVANÇADO (LFA) – COMPARAÇÃO DOS BENEFÍCIOS APÓS PRIMEIRA E SEGUNDA LINHAS DE TRATAMENTO

Diana Viegas; Joana Lobato; Susana Esteves; Rita Coutinho; Maria Gomes da Silva
(Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil)

A manutenção com rituximab (MR) em doentes com LFa em remissão após imunoquimioterapia de 1ªlinha melhora o controlo de doença; também a sobrevivência global é prolongada (SG) quando usado em recaída. Os benefícios da MR após 1ª ou 2ª linha não foram diretamente comparados.

Para comparar a evolução dos doentes tratados com MR após 1ª e 2ª linha realizámos um estudo retrospetivo unicêntrico dos doentes com LFa diagnosticados entre 2001 e 2013, submetidos a MR após 1ª ou 2ª linhas terapêuticas (Lt). Avaliámos as características demográficas, clínicas e de tratamento e a evolução após MR (tempo até o próximo tratamento-TPT, sobrevivência livre de progressão-SLP, calculados pelo método de Kaplan-Meier e comparados pelo teste de Log-rank, com e sem estratificação por FLIPI). O *Hazard ratio* (HR) controlado para o FLIPI foi calculado pela regressão de Cox.

Identificámos 83/371 doentes com LFa; 45% homens. 59 receberam MR após 1ª Lt – grupo M1 – e 24 após 2ª – grupo M2; 375mg/m^2 cada 2 ou 3 meses durante 2 anos. A idade em M2 foi superior a M1 (mediana 63 vs. 55 anos). As outras características de M1 e M2 foram semelhantes, nomeadamente os grupos de risco FLIPI e FLIPI2. A 1ª Lt em M1 foi maioritariamente RCHOP (76%). Proporções semelhantes de M2 receberam RCHOP e RCVP como 2ª Lt. 20/24 doentes M2 receberam rituximab na 1ª Lt. As taxas de RC/RCu foram semelhantes (48% e 42%) após 1ª e 2ª Lt, respectivamente (p=0,17). Após manutenção a ORR foi 68% em M1 e 50% em M2 (p= 0,15). A RC/RCu após MR foi semelhante (43% e 42% em M1 e M2, respetivamente). 10/31 (32%) e 4/11 (36%) doentes em RP obtiveram RC após M1 e M2, respetivamente. Com uma mediana de seguimento de 2,3 (M1) e 2,5 anos (M2), progrediram 16 (27%) e 8 (33%) doentes, respetivamente. O TPT após M1 foi significativamente maior (mediana não atingida vs. 33,2 meses, p=0,04). Quando controlado para o FLIPI, o risco de iniciar uma nova Lt em M2 foi o dobro de M1 (HR=2,1; 95% CI: 0,8-5,4). A SLP aos 2 anos foi superior em M1 (80% [95% CI 70-92%] vs. 62% [95% CI 44-87%]) embora sem significado estatístico (p=0,19). O risco de progressão/morte ajustada ao FLIPI aumentou 50% em M2 comparativamente com M1 (HR=1,5; 95%CI: 0,6-3,8).

Apesar dos benefícios verificados com manutenção após ambas as linhas, nesta série, observou-se um melhor controlo de doença após primeira linha.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO29- 17:00/17:15

TOXICIDADE DO TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS HEMATOPOIÉTICAS EM IDOSOS COM MIELOMA MÚLTIPLO

Carolina Marini; Tânia Maia; Eliana Aguiar; Rui Bergantim; Jorge Cancela Pires; Fernanda Trigo; José Eduardo Guimarães
(Centro Hospitalar de São João)

Introdução: A melhoria da esperança de vida e da eficácia terapêutica aumentou a incidência e prevalência de Mieloma Múltiplo (MM) numa faixa etária mais avançada. È imperativo questionar se a deterioração das reservas fisiológicas decorrentes do envelhecimento condiciona a morbimortalidade do autotransplante de percursores hematopoiéticos (ATPH).

Objectivo: Avaliar a toxicidade do ATPH em doentes com >65 anos e doentes com ≤65 anos.

Material e Metodos: Análise retrospectiva de doentes com MM sujeitos a ATPH num centro hospitalar entre Janeiro/2010 e Julho/2016.

Resultados: Foram analisados 145 doentes, 112 dos quais com idade até 65 anos (mediana 56, IQR 10 anos) e 33 com idade superior a 65 (mediana 67, IQR 2,5 anos). Não houve diferenças estatisticamente significativas quanto a classificação da doença, estádio ou risco citogenético ao diagnóstico, tratamento pré-ATPH, resposta após indução, nem tipo/prevalência de comorbilidades. Nos mais jovens predominou o condicionamento com alta dose de melfalano (200mg/m^2), enquanto que metade do grupo >65 anos recebeu dose reduzida (140mg/m^2). Nos vários parâmetros de mielotoxicidade não se registaram diferenças estatisticamente significativas, contudo os mais novos necessitaram de menos dias de G-CSF(p=0,049). Nas intercorrências infecciosas, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas. Na mucosite, a idade não influenciou o grau de atingimento (p=0,5) nem as necessidades de morfina endovenosa(p=0,99). A necessidade de nutrição parentérica apenas ocorreu em doentes transplantados entre Janeiro/2010 e Julho/2011, reflectindo a melhoria dos cuidados de suporte. Comparando o subgrupo de doentes com idade >65 anos tratados com MEL200 com os ≤65 anos não se constatou diferença em nenhuma das variáveis acima referidas, excepto maior necessidade de transfusão de eritrócitos e de suporte de GCSF. Apesar de não haver diferença na gravidade da mucosite, esta ocorreu em todos os >65 anos enquanto que nos ≤65 anos 6% não desenvolveu esta complicação. No grupo dos idosos, os condicionados com MEL200 apresentaram mais dias de aplasia(p=0,009) e mucosite mais frequente e de maior gravidade(p=0,005) do que os condicionados com dose reduzida. O número de dias de internamento e intercorrências após ATPH não diferiu de acordo com a idade. A taxa de mortalidade global relacionada com o transplante foi de 2,0% (2 doentes no grupo ≤65 anos e 1 doente no grupo >65 anos).

Conclusão: A toxicidade global do ATPH não é influenciada pela idade do doente, mas principalmente pela dose de melfalano. A idade não deve limitar o acesso ao ATPH, devendo a seleção basear-se no status clínico e funcional individual.

SESSÃO PLENÁRIA - 10 Melhores Resumos

19 de Novembro de 2016 15:15 – 17:45 | **Sala 1**

Moderadores/Chairs: *Aida Botelho de Sousa; Manuel Abecasis*

CO30- 17:15/17:30

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS AND CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: CORRELATIONS BETWEEN LYMPHOCYTE SUBSETS EXPRESSION AND PLASMATIC LEVELS WITH THE MOLECULAR RESPONSE TO TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY

Paulo Rodrigues-Santos[1]; Jani Sofia Almeida[2]; Patrícia Couceiro[2]; Vera Alves[1]; José Rui Simplício[2]; Lenka Ruzičková[3]; Paulo Freitas-Tavares[3]; Manuel Santos-Rosa[1]
(1-Instituto de Imunologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; 2-Lab Imunologia e Oncologia, Centro de Neurociências e Biologia Celular, Universidade de Coimbra; 3-Serv Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introduction: Blockade of immune checkpoints seems to unleash the potential of the antitumor immune response in a fashion that is transforming human cancer therapeutics. Soluble and membrane-bound receptor–ligand immune checkpoints are the most druggable forms using agonist antibodies (for co-stimulatory pathways) or antagonist antibodies (for inhibitory pathways). Although its implications in immune response during chronic myeloid leukemia are obvious, literature regarding chronic myeloid leukemia (CML) and immune checkpoints is scarce.

Aims: This study aimed at the analysis of lymphocyte subsets expression and plasmatic levels of immune checkpoint inhibitors during tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy in CML and its correlation with molecular response.

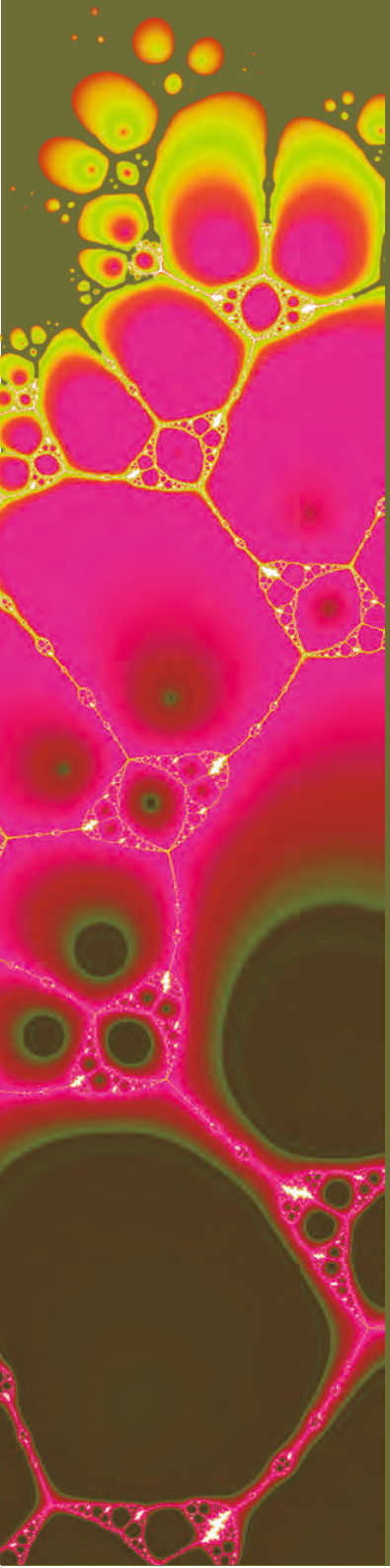
Material and Methods: Peripheral blood samples from chronic phase CML patients (n=55), divided according to molecular response to imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib and Interferon-alpha 2b (IFN-α 2b) therapy, were included in this study. Multi-parametric flow cytometry was used for the analysis of the expression of several immune checkpoint inhibitors (BTLA, GITR, LAG-3, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, CD137/4-1BB) by different T, B NK, monocyte and dendritic cell subsets. A 14-plex panel including BTLA, GITR, HVEM, IDO, LAG-3, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, CD28, CD80, CD137 (4-1BB), CD27, and CD152 (CTLA-4) was analyzed by xMAP technology (Luminex®).

Results: Expression of CD137 by several lymphocyte subsets and PD-1 by regulatory T cells (Tregs) and natural killer (NK) cells were found significantly altered in CML patients under TKI therapy. These associations were observed for the cell population frequency expressing the receptor, and also for density of these molecules. Increased plasmatic levels of BTLA, HVEM, PD-1, PD-L1, and CD137 were associated with good molecular response to therapy. PD-1, PD-L1, TIM-3 and CD137 were found increased in patients that achieved MR4.5.

Conclusions: Some immune checkpoint inhibitors seem to be affected by TKI therapy in CML and their cell expression and plasmatic levels correlates to molecular response. Similar observations were described for other types of cancers, including solid tumors. Soluble and membrane-bound receptor–ligand immune checkpoints could represent interesting targets for future therapeutic monitoring and for pharmacologic interventions in CML.

Financial Support: FEDER (Programa Operacional Factores de Competitividade – COMPETE) and FCT (Fundação para a Ciência e a Tecnologia) through project PEst-C/SAU/LA0001/2013-2014.

Declaration of interests: All authors declare that they have no competing interests.



POSTERS

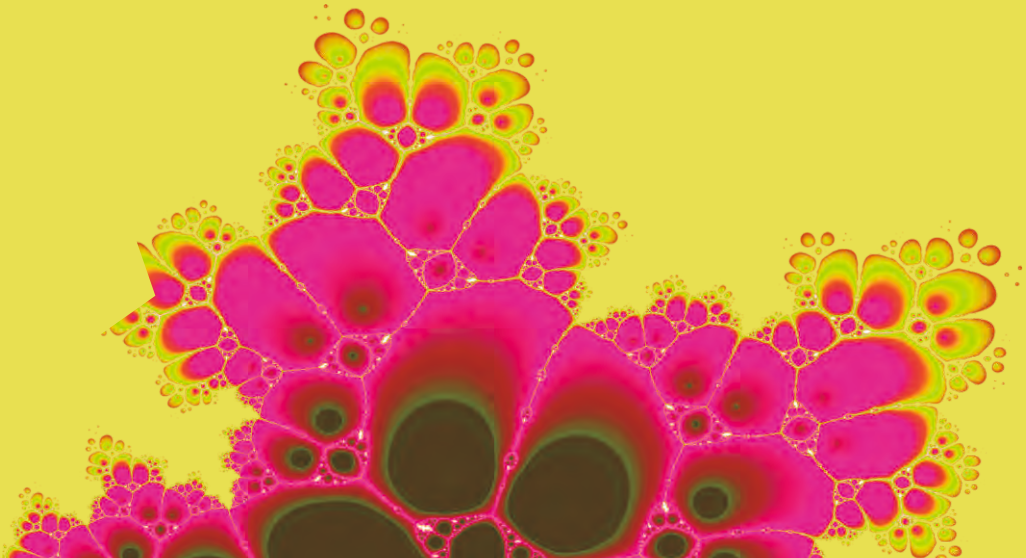
SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Reunião Anual

SPH

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting



SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO1

EUROPEAN STOP TRIAL USING STANDARDIZED MOLECULAR CRITERIA: CHARACTERISTICS OF RELAPSE

Joana Diamond; Hélio Belo; António Almeida
(Instituto Português de Oncologia de Lisboa)

Background: The probability of losing MMR after imatinib discontinuation is estimated as 36% in the long term. Previous studies suggested that loss of MMR could be used as a criterion for discontinuation studies. This criterion has been chosen for analysis in the EURO-SKI (Europe Stop TKI) trial, which is currently in progress.

Aims: EURO-SKI study aimed, among others, to define prognostic markers to increase the rate of patients in durable deep molecular response after stopping TKI. Here we present the analysis of results from a single institution.

Methods: Adult CML patients in chronic phase CML on imatinib (IM) treatment in confirmed MR for at least one year (≥4-log reduction on IM therapy for ≥ 12 months) and under IM for at least 3 years were eligible. Molecular monitoring included quantification of BCR-ABL1^{IS} transcripts from PB performed every month in the first 6 months after IM discontinuation, every 1,5 months from 7 to 12 months and every 3 months in the second and third years. We analyzed several parameters as potential predictors of relapse risk prior to IM cessation and after discontinuation.

Results*:* Eleven patients out of 26 (42,3%), with a median follow-up of 25 months (range 18-30), lost MMR at a median time of 3 months (range 1-5) after imatinib discontinuation. The patient's characteristics and overall results were described elsewhere. Analysis of RQ-PCR results before stopping IM showed that there was no significant difference in median time to MMR, but that there was a statistically significant difference in median time to MR4.5 in relapsed patients (39 months) when compared with patients that kept molecular response (30 months). We also compared the slopes of BCR-ABL1 transcripts decline in the four years prior to IM cessation and the means did not differ significantly between the two groups.
Analyzing the characteristics associated with BCR-ABL1 rise after IM cessation, we compared the median slopes of BCR-AB1 increase in the first 3 months after IM discontinuation and found a statistically significant difference between relapsed and non-relapsed patients.The median doubling-time calculated for the eleven patients with a rise was 10,2 days (range 4,4-37,9).

Conclusions: Time to MR4.5 before IM discontinuation and kinetics of BCR-ABL1 increase after cessation differ significantly in patients that relapsed vs. patients that maintained molecular response. The short doubling times after discontinuation are in agreement with the kinetics of molecular relapse in the Stop Imatinib study (approximate doubling-time, 9 days).

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO2

EFFECT OF BCR-ABL1 MUTATIONS IN PH-POSITIVE ALL PATIENTS ON RESPOSE TO THERAPY

Joana Diamond; Hélio Belo; António Almeida
(Instituto Português de Oncologia de Lisboa)

Background: In patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL), primary resistance to treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is frequent and most often associated with the development of point mutations in the BCR-ABL1kinase domain (TKD).

Aim: We aimed to assess in how many patients harboured TKD mutations at diagnosis, by conventional methods and whether the presence of mutations detection affected subsequent response to therapy.

Methods and Results: We retrospectively analysed diagnosis samples from 16 patients with Ph+ALL, 10 of which underwent allogeneic bone marrow transplantation (AloBMT); six of these patients subsequently received TKI therapy. Mean time from diagnosis to TMO was 8.4 months (range 16.2-5.7). Among the 6 not transplanted patients, 4 were treated with fist-line imatinib (IM) and in second-line with dasatinib. Bi-directional Sanger sequencing (SS) was performed. Mutations were found at diagnosis in 2 out of 16 pts, (12.5%). One patient had a Y253H mutation and was treated with dasatinib for more than one year, after AloBMT, but had to stop due to toxicity and changed to nilotinib, in spite of this, the patient achieved and maintained a major molecular remission (MMR), being alive for 51 months. The other patient, carrying a T315I, received IM during 9 months, then an increase in BCR-ABL1^{IS} transcripts prompted the change to dasatinib but the patient died 3 months later. In the remaining 14 patients (87.5%), no mutations were detected by SS, at diagnosis. In five out of these 14 patients (35.7%) a mutation was detected only after AloBMT. Six of the 7 patients harbouring mutations (87.5%) had relapsed/refractory disease and died. Overall, 7 patients were alive at a median of 37 months (range 7-97 months) after diagnosis: 1 in MR5.0 on nilotinib, 2 in MMR and 1 in MR4.0 on second-line dasatinib and 3 without TKI therapy after transplant (2 in MR4.0 and 1 in remission).

Discussion: In our study, the 2 patients who received TKI prophylaxis after transplant ultimately relapsed.Because the sensitivity of SS is estimated to be 20%, it is possible that low-level mutant clones were present but undetected either before or after transplant/therapy.

Conclusion: TKI exposure may exerts a selective pressure on specific clonal populations in patients with detectable resistance mutations after transplant. Resistance profiles need to be considered when selecting TKIs in the post-transplant setting and/or during TKI therapy.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO3

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÓNICA E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA CONCOMITANTES – UM CASO ESPORÁDICO

Sara Duarte; Sónia Campelo Pereira; Élio Rodrigues; Marta Amaral; Amélia Pereira
(Serviço de Medicina Interna, Hospital Distrital da Figueira da Foz)

Introdução: A Leucemia mielóide crónica (LMC) e a leucemia linfocítica crónica (LLC) ocorrem quase sempre isoladamente. No entanto, casos em que ocorrem concomitantemente foram já publicados, tendo sido diagnosticadas em simultâneo apenas numa minoria de doentes. De facto, na maioria dos casos, a LLC precede a LMC. A elevada imunodeficiência associada à LLC e os agressivos protocolos de quimioterapia usados no seu tratamento parecem aumentar a labilidade das células da medula óssea (MO), podendo evoluir, embora raramente, para cancros hematológicos secundários.

Objetivos: Apresentação de um caso excecional, nunca antes reportado em Portugal, de LLC e LMC diagnosticadas concomitantemente e demonstração da sua origem biclonal.

Pacientes/métodos: Apresentação de um doente diagnosticado com LLC e LMC concomitantes, de origem biclonal, através de estudos analíticos, imagiológicos, moleculares e citogenéticos.

Resultados: Doente do sexo masculino, 82 anos de idade, que recorreu ao Serviço de Urgência por leucocitose nas análises de rotina, astenia, dor osteoarticular, suores noturnos e ansiedade com semanas de evolução. Sem alterações no exame físico. Analiticamente apresentava leucocitose com neutrofilia e linfocitose, hemoglobina e plaquetas com valores normais e LDH elevada. O medulograma mostrou uma MO hipercelular, com <1% de blastos e hiperplasia mielóide com predominância de células imaturas e 5% de linfócitos, 90% dos quais linfócitos B pequenos, monoclonais, com o fenótipo $CD5^{+}CD43^{+}CD38^{+}CD20^{+}CD23^{het}CD79b^{-}CD10^{-}Zap70^{-}FMC7^{-}$, baixos níveis de cadeias leves lambda e restrição de cadeias kappa. Não foram identificadas adenopatias nem organomegálias por tomografia computorizada (TC). A análise citogenética e molecular do sangue periférico (SP) identificou, no entanto, a translocação t(9;22)(q34;q11) e transcritos BCR-ABL1, respetivamente. Portanto, foi estabelecido o diagnóstico de LLC (estadio Binet A/RAI baixo risco) e LMC concomitantes neste doente.
Estudos por hibridização in-situ de fluorescência (FISH) mostraram que a translocação BCR/ABL1 não ocorre em linfócitos e blastos clonais purificados por citometria de fluxo, demonstrando, assim, que LLC e LMC têm origem em progenitores distintos.
O doente foi tratado para a LMC com Imatinib, com remissão completa 6 meses após o início do tratamento *(*razão BCR-ABL1/ABL1 ABL1 0.04%). Após cinco anos, houve expansão do clone de LLC (estadio Binet C/RAI risco elevado). O Imatinib foi suspenso enquanto uma nova e mais adequada estratégia terapêutica é equacionada.

Conclusão: O caso descrito é uma importante contribuição para o escasso número de casos LLC e LMC com diagnóstico concomitante publicados na literatura e é o primeiro caso alguma vez reportado em Portugal. Demonstra-se também que as células linfóides e mielóides leucémicas têm uma origem biclonal. Mais estudos são necessários para compreender a patogénese molecular subjacente a esta condição clínica e estabelecer uma terapêutica comum e eficaz.

Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO4
POEMS: DIAGNÓSTICO ARDÚO, TRATAMENTO EFICAZ

Nuno Almeida[1]; Yenny Anzola[1]; Madalena Sousa Silva[1]; Maria do Céu Trindade[2]; Madalena Silva[1]; Aida Botelho de Sousa[1]
(1-H. Capuchos-CHLC; 2-H. Garcia de Orta)

Introdução: A síndrome de POEMS é rara e complexa, caracterizando-se por uma associação de achados díspares. Por o diagnóstico ser difícil e exigir elevado grau de suspeição, é frequentemente feito meses ou anos após as primeiras manifestações. Este atraso é tanto mais grave quanto um diagnóstico precoce, obtido antes da instalação de morbilidade irreversível, aumenta a probabilidade de o tratamento ser eficaz. Trata-se de uma rara discrasia plasmocitária cujo acrónimo POEMS é enganador: não inclui metade dos critérios (Dispenzieri) recomendados para o diagnóstico, e inclui alguns desnecessários. A dificuldade diagnóstica é ainda agravada pelo facto de o clone plasmocitário ser caracteristicamente muito pequeno. Apesar da correlação dos níveis séricos de VEGF (*vascular endothelial growth factor*) com a actividade da doença, os resultados terapêuticos com inibidores VEGF têm sido pouco animadores; na doença avançada as melhores e mais duradouras respostas têm sido registadas com quimioterapia de alta dose/ transplante hematopoiético autólogo (THA).

Casos clínicos: Relatam-se 3 casos, em doentes de 33, 48 e 65 anos, todos com polineuropatia (PNP) inaugural, arrastada ao longo de um período de tempo compreendido entre 8 meses e 2 anos, condicionando já paraparésia aquando do diagnóstico; para além dos critérios diagnósticos *mandatórios* (PNP e discrasia plasmocitária monoclonal lambda) e dos critérios *major* (Castleman num caso, lesões escleróticas nos 3 casos) existiam: organomegalias em todos; retenção hídrica num caso; endocrinopatia em 2 casos; dermatose num caso, e trombocitose em 2 casos.
Dois dos doentes completaram já tratamento, que consistiu em radioterapia + indução (lenalidomida/dexametasona num caso, bortezomib/dexametasona no outro) seguida de duplo THA em 2012 e 2014, ambos com remissão parcial ao d+100 do 1º e remissão completa ao d+100 do 2º, incluindo imunofixação negativa e resolução neurológica total, com resposta mantida 4 anos e 2 anos depois. O 3º doente encontra-se em remissão parcial sob uma indução (ciclofosfamida e corticóide) que tem sido marcada por sucessivas complicações graves vasculares e infecciosas.

Discussão: Estes casos exemplificam a dificuldade em chegar ao THA antes de estabelecidas lesões importantes, nomeadamente neurológicas, que o possam vir a contra-indicar. Quando é concretizável, o THA é habitualmente eficaz. Entendemos que o relato destes casos raros é decisivo para uma maior divulgação da existência do POEMS, imprescindível para o reconhecimento atempado deste quadro de diagnóstico tão difícil.

(sem conflitos de interesse a declarar)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO5

SARCOMA MIELÓIDE – 11 ANOS DE CASUÍSTICA NUM HOSPITAL ONCOLÓGICO

Cláudia Meneses Rodrigues Oliveira Alves[1]; Nelson Domingues[2]; Dulcineia Pereira[2]; Cláudia Moreira[2]; Ana Espírito-Santo[2]; Isabel Oliveira[2]; Ilídia Moreira[2]; Ângelo Martins[2]; Luísa Viterbo[2]; Sérgio Chacim[2]; José Mário Mariz[2]
(1-Serviço de Imuno-Hemoterapia, Instituto Português de Oncologia do Porto; 2-Serviço de Onco-Hematologia, Instituto Português de Oncologia do Porto)

Introdução: Sarcoma Mielóide (SM) define-se como massa tumoral de mieloblastos ou células mielóides imaturas que ocorre num local extramedular (EM). Apresenta-se como forma localizada de leucemia mieloide aguda (LMA), concomitantemente a esta patologia ou como recidiva. É uma apresentação rara, podendo surgir em diferentes locais. Os principais fatores prognóstico são a resposta ao tratamento inicial, a extensão da doença e as alterações citogenéticas.

Objetivo: Caraterizar a população de doentes com diagnóstico de SM na nossa Instituição, a sua evolução clínica e resposta ao tratamento, com determinação da sobrevivência global (SG).

Material e Métodos: Análise retrospetiva dos SM diagnosticados e seguidos na nossa Instituição de 1994 a 2015. A base de dados foi obtida através de pesquisa por diagnóstico no Registo Oncológico do Norte (RORENO).

Resultados: Registaram-se 13 casos de SM (8 sexo masculino), mediana de idade de 52 anos, todos como primeira forma de apresentação de doença. Sete doentes tinham doença localizada. Nos parâmetros analíticos, a maioria tinha uma hemoglobina (Hb) normal (mediana: 13,1g/dL; min. 8; máx.14,3) e apresentava linfocitose com neutrofilia. A histologia das lesões foi diagnóstica de SM em todos os casos. A citogenética não mostrou alterações em 10 doentes, 3 apresentavam: t(1;11); t(2;6) e der(13;14). O diagnóstico foi complementado pelo estudo imufenotípico no qual, 9 doentes apresentavam positividade para pelo menos 1 dos seguintes marcadores: MPO+, CD68+, CD43+, CD117+.Relativamente ao tratamento instituído e resposta alcançada (Tabela 1), dos 6 doentes que apresentavam formas avançadas, 2 fizeram tratamento paliativo (falecidos) e 4 realizaram quimioterapia intensiva estando atualmente 2 vivos com uma média de follow-up de 18,8 meses, o que corresponde a uma SG aos 24 meses de 50%. Dos 7 doentes com doença localizada, 6 fizeram tratamento dirigido com quimioterapia intensiva e RT sendo que, 4 estão vivos com uma média de 52,5 meses de follow-up com uma SG aos 24 meses de 66%. Nenhum dos doentes vivos apresenta evidência de recidiva de doença. Dos 13 doentes, 4 realizaram alotransplante de progenitores hematopoiéticos (Alo-TPH).

Conclusão: Verificamos que as formas de apresentação localizada, contrariamente às formas avançadas, condicionam uma melhor resposta ao tratamento e um melhor prognóstico com consequente aumento da SG. Nos 6 doentes vivos houve uma evolução favorável e boa resposta às medidas terapêuticas instituídas. Estes resultados mostram a importância da realização de estudos prospetivos, bem como retrospetivos, multicêntricos para otimizar o tratamento desta patologia e aprofundar o conhecimento fisiopatológico do SM.

Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

Tabela 1 – Tratamento e evolução clínica

Caso	Estadio da Doença (L – Localizada; A- Avançada)	Tratamento Instituído	Resposta à Terapêutica	Tempo de Follow-up (Meses)	Estado Atual (V- vivo; F- falecido)
1	L	Nenhum	NA	4	F
2	L	Idarrubicina+Etoposideo; RT	PD	8	F
3	L	QT+RT+Alo-TPH	RC	132	V
4	A	QT	Sem resposta – doença resistente	3	F
5	A	HU	NA	1	F
6	L	AML-12+RT+Alo-TMO	RC -> Recidiva Pós-Alo-TPH	60	F
7	L	Idarrubicina+Citarabina; Citarabina alta dose+RT	RC	60	V
8	L	Idarrubicina+Citarabina; Citarabina alta dose+RT	RC	48	V
9	A	Citarabina alta dose+ Daunorrobicina+ Alo-TPH	RC	24	V
10	A	AML-12+RT+Alo-TPH	PD	12	F
11	A	Indução (Tioguanina, Citarabina, Etoposídeo, Idarrubicina, Intra tecal tripla) + Consolidação (HA2E)	RC	36	V
12	A	HU	PD	7	F
13	L	Idarrubicina+Citarabina; Citarabina alta dose+RT	RC	7	V

HU – Hidroxiureia; NA – Não aplicável; QT – quimioterapia; PD – progressão de doença; RT – Radioterapia; Alo-TPH – Alotransplante de Progenitores Hematopoiéticos; RC – Remissão Completa

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO6
TOXICIDADE OU SÍNDROME PARANEOPLÁSICA?

Margarida Fevereiro[1]; Luísa Medeiros[2]; Aida Botelho de Sousa[1]
(1- H. Capuchos-CHLC; 2- S. Neurologia, CHLC)

As síndromes paraneoplásicas, raras e raramente associadas a linfomas, são difíceis de diagnosticar, especialmente quando o aparecimento da sintomatologia é posterior ao diagnóstico da neoplasia ou mesmo ao fim do seu tratamento. No caso do linfoma de Hodgkin (LH) nem sempre é claro se uma síndrome neurológica é paraneoplásica, secundária ao tratamento, ou simplesmente um achado coincidente.

A neuronopatia motora subaguda, descrita inicialmente em 1979, caracteriza-se por diminuição da força muscular, tipicamente proximal e mais marcada nos membros inferiores. Raramente é grave e pode melhorar sem tratamento específico. Ao contrário das síndromes paraneoplásicas clássicas, ocorre habitualmente após o diagnóstico do tumor e parece ter um curso independente deste.

Casos: Apresentamos dois casos de neuronopatia motora subaguda associada a LH, ambos diagnosticados após o fim da quimioterapia. Surgiram em mulheres na 3ª e 4ª década de vida, com LH escleronodular, tratadas com poliquimioterapia que incluía alcalóides da vinca e corticóides, com obtenção de remissão completa. Após o fim da quimioterapia (passados 1 semana num caso, 1 mês no outro) em ambas surgiu quadro incapacitante de progressiva tetraparesia assimétrica, de predomínio proximal, mais grave nos membros inferiores (grau 3/4), com atrofia muscular e arreflexia generalizada. Nos 2 casos o EMG evidenciou uma neuropatia motora e excluiu neuropatia periférica tóxica das vincas, miopatia dos corticóides ou doença da placa motora. Analiticamente não se encontraram anticorpos antigangliosídeos nem onconeurais. Ambas doentes foram tratadas com imunoglobulina com recuperação gradual da força muscular, em semanas num caso, muito lenta (6 meses) e incompleta no outro. Num dos casos a recaída do LH, anos depois, não se acompanhou de reaparecimento do quadro neurológico.

Conclusões: Os regimes de quimioterapia usados no LH incluem habitualmente vincristina e/ou vimblastina e corticóides, todos potencialmente indutores de quadros de parésia, seja por neurotoxicidade, seja por miopatia. Porque a grande maioria das neuropatias periféricas graves associadas ao LH são iatrogénicas, a sua ocorrência pode conduzir à suspensão do agente potencialmente neurotóxico, com consequente perda de eficácia do tratamento. No entanto, a presença de patologia neurológica periférica, particularmente quando os achados não são típicos das vincas (como nos 2 casos relatados), deve obrigar à exclusão de outras causas, nomeadamente destas síndromes paraneoplásicas raras e por vezes incapacitantes. Nestes casos, nem o LH nem o quadro neurológico beneficiam da suspensão do tratamento.

(sem conflitos de interesses a declarar)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO7
APENDICITE LEUCÉMICA AGUDA

Marcos Lemos; Nuno Almeida; Luís Mascarenhas-Lemos; Rita Gerivaz; Manuela Martins; Madalena Silva
(H. Capuchos – CHLC)

O sarcoma mielóide, ou cloroma, é uma neoplasia de células mielóides imaturas envolvendo localizações extramedulares, quase sempre cursando com envolvimento da medula óssea e/ou sangue periférico. Apesar de poder ocorrer em qualquer localização anatómica, o atingimento do apêndice ileocecal constitui uma raridade, só estando descritos na literatura 6 casos.

Caso clínico: descreve-se o caso de um homem de 34 anos internado por LMA com maturação (cariotipo sem metafases, pesquisa de *FTL3-ITD*, *NPM1* e *RUNX1/RUNX1T1* negativa). Apresentava à entrada infiltração gengival e cutânea, hiperleucocitose (329000/ml) e coagulopatia de consumo. Nos primeiros dias de internamento, ainda sob citoredução com hidroxicarbamida, desenvolveu quadro de dor na fossa ilíaca direita (FID) evoluindo para abdómen agudo, com imagem TC compatível com apendicite aguda. Objectivou-se cirurgicamente volumoso hemoperitoneu sem foco hemorrágico activo identificável, tendo-se procedido a apendicectomia. Só no 22º dia de internamento foi possível instituir quimioterapia de indução, vindo a obter-se com o 1º ciclo remissão completa, subsequentemente consolidada. A análise histológica da peça operatória revelou tumor transmural composto por blastos mieloperoxidase e CD34+, conduzindo ao diagnóstico de sarcoma mielóide do apêndice.

Conclusão: Os quadros abdominais agudos com localização à FID em contexto de LMA são frequentes, quase sempre por enterocolite neutropénica, mais raramente por apendicite. O envolvimento leucémico inaugural do apêndice, com quadro clínico de apendicite, é de uma extrema raridade. No caso que relatamos, a hiperleucocitose e a coagulopatia de consumo poderão ter contribuído para o processo inflamatório apendicular e para o hemoperitoneu. A abordagem destas situações revela-se muito delicada, dado o risco cirúrgico por um lado e a influência desfavorável bem comprovada do atraso da quimioterapia de indução por outro.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO8

AZACITIDINA EM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS E LEUCEMIAS MIELÓIDES AGUDAS: A CASUÍSTICA DE UM SERVIÇO

João Barradas; Conceição Constanço; Paula Rocha; Maria Reis Andrade; Maria Helena Vitória
(CHTV, EPE - Hospital de São Teotónio)

Introdução: As síndromes mielodisplásicas constituem um grupo heterogêneo de doenças hematológicas malignas caracterizadas por displasia medular com hematopoiese ineficaz, citopenias no sangue periférico, e pronunciado risco de progressão para leucemia mielóide aguda1,2; afectando cerca de 3.3-4.5/100000 habitantes nos Estados Unidos e na União Europeia3,4. A azacitidina é um agente hipometilante, análogo da citidina, e aprovado desde 2013 pela Agência Europeia do Medicamento como terapêutica de 1.ª linha em doentes com síndromes mielodisplásicas com excesso de blastos (SMD - AREB) ou leucemia mielóide aguda (LMA)5.

Objectivo: Através deste estudo retrospectivo pretende-se avaliar a eficácia e a sobrevivência global, tratados com Azacitidina, em doentes com SMD/LMA, num centro hospitalar.

Métodos: Recolha de dados através da consulta do processo clínico de 21 doentes diagnosticados com SMD ou LMA, entre 2009 e 2015, e tratados com Azacitidina. Análise estatística das variáveis por utilização do programa MedCalc.

Resultados: Os doentes apresentavam uma média de idades de 80+/-6 anos, com predomínio do género masculino (2:1) e performance status entre 0 (46.2%) e 3 (4.7%). Ao diagnóstico, a maioria apresentava pancitopenia (52.3%). Segundo a classificação da OMS de 2008, os diagnósticos foram SMD-AREB tipo 2 (62%) e LMA (38%). Relativamente à citogenética, a maioria dos doentes apresentava cariótipo normal (42.9%) e oncoFISH normal (42.9%). A Azacitidina foi terapêutica de 1.ª linha na maioria dos doentes (66.7%). A duração média de tratamento foram 9+/-4 ciclos, com uma melhor resposta ao 6.º ciclo; sem independência transfusional (76.2%). As razões da paragem incluíram progressão da doença (42.9%), efeitos adversos (28.6%) e agravamento das comorbilidades (9.5%). Nos efeitos adversos, de grau 3 e 4, destacam-se os hematológicos (71.4%) e infecciosos (28.6%). A sobrevida média global foi 20+/-3.8 meses, com diferença estatisticamente significativa quanto ao diagnóstico e performance status. As causas de morte incluíram progressão de doença (47.6%), infecções (19%) e agravamento de comorbilidades (4.8%).

Conclusão: Apesar de ser estudo retrospectivo, os nossos resultados confirmam a eficácia da azacitidina nestas patologias, com médias de sobrevida global superiores às registadas quer noutros estudos quer pela terapêutica de suporte6, até agora a melhor opção terapêutica na população idosa, sem indicação para tratamento agressivo. Contudo, mais estudos comparativos deverão ser iniciados, para compreendermos a melhor forma da sua utilização e compararmo-lo a outros agentes terapêuticos.

Declaração de conflito de interesses: Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse na elaboração do presente estudo

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO9

ENDOTHELIAL PROGENITOR CELLS IN MULTIPLE MYELOMA

Maria Margarida Tenreiro[1]; Rui Malhó[2]; Margarida Silveira[3]; Maria Leonor Correia[4]; Maria Alexandra Brito[4]
(1- Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.ULisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa; 2- BioISI, Instituto de Biossistemas e Ciências Integrativas, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa; 3- Instituto Português de Oncologia Dr. Francisco Gentil, Lisboa; 4- Departamento de Bioquimica e Biologia Humana, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa)

Multiple myeloma (MM) represents one of the most common haematological malignancies worldwide. The clonal expansion of malignant plasma cells (PCs) in this disease relies greatly on the development of the vasculature, of which angiogenesis has been explored. However, vasculogenesis and the relevance of its key players – endothelial progenitor cells (EPCs) – remain less explored. EPCs are progenitor cells produced in the bone marrow that incorporate new blood vessels and differentiate into endothelial cells.

This study aimed at establishing the temporal evolution of bone marrow EPCs content in sequentially collected bone marrow samples of 2 groups of patients: (1) in the asymptomatic stage of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and at diagnosis of MM; and (2) at diagnosis of MM and after treatment.

EPCs were assessed in archived bone marrow smears of 35 followed patients. EPCs were determined by triple-labelling immunofluorescence analysis of cluster of differentiation (CD)34, CD133 and vascular endothelial growth factor receptor 2. Nuclei were labelled with DAPI and the percentage of EPCs was determined. Analysis of the results was performed as a function of the bone marrow PCs and EPCs content.

We observed that the MM patients with higher bone marrow PCs at diagnosis had significantly higher levels of bone marrow EPCs in MGUS in comparison to the patients with lower PCs (49.0 vs. 23.9%). On the other hand, MM patients who entered remission after treatment displayed lower initial levels of EPCs than the MM patients who did not achieve remission (18.3 vs. 31.0%).

In conclusion, we show that EPCs can be identified and quantified in bone marrow smears by multiple labelling immunofluorescence. Moreover, the results obtained point to bone marrow EPCs as an early biomarker for MGUS progression to MM with a higher bone marrow infiltration of PCs and as a predictive indicator of the response to therapy. The changes in bone marrow EPCs levels also suggest that EPCs should be further considered as a possible target for therapy.

None of the authors of this work have any conflicts of interest to disclose.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO10

FATORES CLÍNICOS DE PROGNÓSTICO NO LINFOMA DE BURKITT: A EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO.

Ivo Julião[1]; Joana Febra[2]; Patrícia Silva[1]; Paulo Salamanca[1]; Sérgio Chacim[1]; Ana Espírito-Santo[1]; Nelson Domingues[1]; Ilídia Moreira[1]; Isabel Oliveira[1]; Luisa Viterbo[1]; Ângelo Martins[1]; José Mário Mariz[1]
(1- IPO Porto; 2- HGSA)

Introdução: O linfoma de Burkitt (LB) é um linfoma agressivo mas potencialmente curável. Actualmente são vários os elementos de prognóstico utilizados para a decisão e adequação terapêutica. Esta estratificação de risco permitiu alterar o decurso da doença.

Objectivo: Caracterizar a população de doentes com LB admitidos num Serviço, assim como os potenciais factores de prognóstico.

Métodos: Foi realizada a análise retrospectiva dos doentes com LB, de um Serviço, entre 1 de Janeiro de 2000 e 1 de Março de 2013. Obtiveram-se os dados clínico-demográficos pela análise de processos clínicos e foi utilizada estatística descritiva para caracterização da população. A análise de sobrevivência foi conseguida pelo método de Kaplan-Meier, e o teste log-rank para comparação de sub-grupos. A análise uni e multi-variada foi dada pela utilização da regressão de Cox

Resultados: A população estudada inclui 52 doentes, com uma idade mediana de 34,5 anos (min:14-máx:85). Observa-se uma preponderância do sexo masculino (63,5%) com uma relação de 1,7:1. Em 75% dos casos (n=39), a localização da doença foi extraganglionar ao diagnóstico. 12 doentes apresentavam doença em estádio IV e 11 tinham positividade para o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Relativamente ao tratamento efectuado, 31 doentes (59,6%) realizaram quimioterapia segundo esquema BFM95, 16 (30,8%) realizaram BFM86, 4 (7,7%) foram submetidos a HCVAD e 1 doente, com 85 anos, foi proposto para tratamento sintomático. A sobrevivência global aos 5 anos, desta população, foi de 74,8%. Os doentes com mais de 34,5 anos (idade mediana) apresentam pior sobrevivência global aos 5 anos mas sem significância estatística (64,9% vs 84,0%, p=0,144). Os doentes com estadios iniciais mais baixos (estádio I e II) e menor risco (R1 e R2) assim como aqueles com negatividade para VIH apresentam tendência para melhor sobrevivência mas sem significância estatística. Valores de LDH acima do valor de referência (248 U/L) relacionaram-se com pior sobrevivência se forma não significativa. Ao tomar o valor mediano de LDH na população como valor de corte (491 U/L), observou-se uma sobrevivência aos 5 anos de 90,3% nos doentes com LDH inferior, versus 60,6% naqueles com valores superiores (p=0.014). Apenas os valores de LDH mostraram poder prognóstico na avaliação uni e multivariada.

Conclusão: Na população analisada vários são os factores que se relacionam com a sobrevivência, mas apenas os valores de LDH se mostraram com poder prognóstico em termos de sobrevivência global.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO11
RITUXIMAB E REACTIVAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE B

Margarida Fevereiro; Marcos Lemos; Rita Gerivaz; Aida Botelho de Sousa
(H. Capuchos-CHLC)

Introdução: O risco de reactivação do vírus da hepatite B (VHB) é particularmente importante em doentes com linfomas não Hodgkin (LNH) tratados com rituximab, resultando em elevação das enzimas hepáticas ou em falência hepática fulminante, com consequências que vão da interrupção da imunoquimioterapia, com compromisso da sua eficácia, até à morte. Apesar de existirem desde há 6 anos recomendações (ASCO, ESMO, NCCN, etc) de rastreio pré-tratamento com rituximab, de profilaxia/tratamento preemptivo (se AgHBs+) ou monitorização da carga viral (se AcHBc+ com ou sem AcHBs+), estudos recentes detectam taxas preocupantemente baixas de adesão a estas regras.

No nosso centro a ocorrência em 2008 de 2 casos de hepatite B fulminante em doentes com LNH após tratamento com R-CHOP (portador inactivo num caso, infecção passada no outro) conduziu ao estabelecimento de estratégia conjunta com a Hepatologia nos casos de rastreio positivo. A recente referenciação ao nosso centro de doente AgHBs+ com hepatite grave surgida um mês após completar tratamento com RCHOP por LNH noutra instituição, conduziu-nos a avaliar a nossa adesão às regras estabelecidas.

Material e métodos: Analisámos retrospectivamente nos processos dos 252 casos de linfomas não Hodgkin B tratados com rituximab entre Jan/2011 e Dez/2015, o registo das serologias VHB e das decisões tomadas nos casos positivos.
Resultados. Dos 205 casos com registo de serologia VHB (81%, sendo a maioria dos casos sem registo prévios a 2013), 24 tinham achados positivos: 9 tinham evidência de vacinação (AcHBsAg); 1 era portador inactivo do VHB (tendo sido perdido para seguimento ao regressar ao seu país), e 14 tinham evidência de infecção antiga clinicamente resolvida (AcHBc+, com ou sem AcHBs+). Destes, 3 receberam profilaxia com tenofovir até 4-6 meses pós-fim de rituximab, por terem risco moderado de reactivação. Todos mantiveram enzimologia hepática normal desde o diagnóstico até ao fim do tratamento e à última observação, sem evidência de reactivação.

Discussão: A mudança de paradigma introduzida pelo rituximab no tratamento dos linfomas B acompanhou-se necessariamente de riscos, dos quais o mais importante será o da reactivação, potencialmente mortal, de infecção VHB silenciosa. A revisão apresentada confirma que não é ainda universal o rastreio prévio. Numa época em que se estende a áreas cada vez mais diversas o uso de anticorpos anti-CD20, parece-nos imprescindível uma divulgação insistente e continuada da indicação da prevenção da reactivação VHB.

(sem conflitos de interesses a declarar)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO12

SOBRECARGA DE FERRO EM DOENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS. QUAL A IMPORTÂNCIA DO GENE HFE?

Sofia Afonso[1]; Joana Araújo[1]; Inês Carvalhais[1]; Fernando Príncipe[1]; José Eduardo Guimarães[1]; Guilherme Macedo[2]
(1- Centro Hospitalar São João - Serviço de Hematologia Clínica; 2- Centro Hospitalar São João - Serviço de Gastroenterologia)

Introdução: A sobrecarga de ferro (SF) transfusional é uma complicação frequente do tratamento das Neoplasias Hematológicas (NH), podendo a longo prazo ser responsável por disfunção orgânica. Nestes doentes, a incidência e papel das mutações no gene HFE (mutHFE) é pouco consensual.

Objectivo: Incidência e importância da SF tardia (12 meses após conclusão do tratamento/independência transfusional) e mutHEF em doentes com NH submetidos a tratamento: radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e TPH (Transplante Progenitores Hematopoiéticos).

Resultados: Avaliados 138doentes, idade mediana ao diagnóstico: 46anos (13-80).
Diagnóstico de NH entre 1996-2014: Linfoma Não Hodgkin (LNH) 66,7% (n=92), Linfoma Hodgkin (LH) 23,2% (n=32), Leucemia Aguda (LA) 10,1% (n=14). SG mediana: 80meses (15-348).

Ferritina média: 390ng/ml (7-2450). Ferritina<500ng/ml: 72,5%(n=100); 500-1000ng/ml: 19,6%(n=27); >1000ng/ml: 8%(n=11).
Pesquisadas mutHFE em 11doentes, estando presentes em 9 (6,5%): Heterozigotia H63D em 7doentes, heterozigotia C282Y e heterozigoto composto H63D/C282Y nos restantes. Sem história familiar conhecida.

Dos doentes com mutHFE, cinco tinham LA e quatro LH/LNH, com ferritina média 1219ng/ml (766-2450). Estes doentes apresentaram valores de ferritina significativamente mais elevados (p<0,001).

A ferritina foi superior nos doentes com LNH/LH submetidos a TPH(n=37) e nos doentes com LA(n=9), comparativamente com os submetidos a QT/RT com suporte transfusional<10u gr="" n="80)" 604="" vs="" 502="" 184ng="" ml="" p="" 0="" 001="" os="" doentes="" com="" muthfe="" que="" receberam="">10U Gr tinham ferritina superior, mas sem valor estatístico (1465 vs 910ng/ml, p=0.556).

Incidência de alterações hepáticas (analíticas/ecográficas) superior no grupo com ferritina>500ng/ml (p<0,001), o mesmo não se verificando no grupo com mutHFE (p=0,132). A biópsia hepática de 3doentes com mutHFE não mostrou sinais de fibrose/cirrose/malignidade.
Não se verificou maior incidência de segundas neoplasias, nem alterações tiroideias/cardíacas nos doentes com ferritina superior e nos com mutHFE.

Conclusão: Os doentes com mutHFE, LNH/LH submetidos a TPH e LA apresentaram ferritina superior. Nestes grupos não foram observadas toxicidades significativas (nomeadamente hepáticas), nem aumento da incidência de segundas neoplasias. A vigilância da SF a longo prazo raramente é efectuada, pelo que a incidência de mutHFE e o seu verdadeiro impacto na morbi-mortalidade é desconhecido.
Pela elevada incidência de mutHFE neste grupo de doentes, mantém-se o projecto de pesquisa de mutHFE nos doentes com ferrritina>500ng/ml.

(Sem conflitos de interesse a declarar)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO13

RESULTADOS DO TRATAMENTO DO LINFOMA DO MANTO – 16 ANOS DE EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO TERCIÁRIO

Márcio Tavares[1]; Sérgio Chacim[1]; Luís Antunes[2]; Cláudia Moreira[1]; Dulcineia Pereira[1]; Ana Espírito-Santo[1]; Nélson Domingues[1]; Isabel Oliveira[1]; Ângelo Martins[1]; Ilídia Moreira[1]; Luísa Viterbo[1]; Rui Henrique[3]; José Mário Mariz[1]
(1- Serviço Onco-Hematologia - IPOFG-Porto; 2- Serviço Epidemiologia - IPOFG-Porto; 3- Serviço Anatomia Patológica - IPOFG-Porto)

Introdução: O linfoma do manto mantém-se uma doença incurável com o tratamento convencional. No entanto, a introdução de quimioterapia mais intensiva, do anticorpo monoclonal rituximab e da consolidação com transplante autólogo (auto-TPH) melhoraram consideravelmente o seu prognóstico ao longo das últimas décadas.

Métodos: Estudo observacional retrospectivo dos doentes diagnosticados de novo com linfoma não Hodgkin de células do manto, entre 1/1998 e 1/2014, num centro terciário. Foram avaliadas variáveis demográficas e de prognóstico, resultados e toxicidades do tratamento, bem como a sobrevivência global.

Resultados: Foram identificados 120 doentes, 70% do sexo masculino, 42% (43/102 doentes) com MIPI≥6 e 92% com ECOG≤2. A idade mediana foi de 68.5 anos [intervalo interquartil: 58.5 – 74.5], 44.2% com idade ≤ 65anos. Iniciaram tratamento 110 doentes: 44 iniciaram tratamento de quimioterapia intensiva [(R)HyperCVAD]; 30 (R)CHOP; 19 (R)FCM; 14 clorambucilo. Nos doentes que completaram esquema intensivo, foi documentada toxicidade hematológica G3/4 em 8 doentes e 3 vieram a ser diagnosticados com síndrome mielodisplásico. Dos 31 doentes propostos para auto-TPH em RC1, 23 completaram proposta, sendo que 4 não mobilizaram progenitores hematopoiéticos periféricos por toxicidade hematológica. Foi documentada RC em 71% (74/104), PD em 14% (15/104) e RP em 24% (25/104). Nos doentes com RC, o tempo mediano de sobrevivência entre a documentação de RC e a recaída foi de 26.7meses [IC95%: 14.7 - 38.8]. Até ao final do estudo verificaram-se 70 óbitos, 63 dos quais com doença activa, mantendo-se em seguimento 50 doentes (12 com doença activa). A sobrevivência global mediana foi de 39.1meses [IC95%: 30.2 - 48.1], 137.8meses para o grupo ≤65 anos vs 27.6meses se >65 anos.

Conclusão: A maioria dos doentes completou o tratamento previsto com altas taxas de RC, prognóstico favorável e toxicidades aceitáveis. Vários doentes atingiram remissões prolongadas > 11 anos. Não existe um tratamento padrão no linfoma do manto e são necessários estudos prospetivos que comparem os diferentes esquemas de quimioterapia recomendados bem como avaliem o papel atual do auto-TPH em doentes jovens.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO14
STOP IMATINIB – A REALIDADE DE UM CENTRO HOSPITALAR

Vanessa Mesquita; Patrícia Seabra; Cristina Gonçalves; Luciana Xavier; Luciana Pinho; Jorge Coutinho
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar do Porto)

Introdução: A introdução dos inibidores da tirosina cinase (ITCs) modificou significativamente a sobrevida de doentes com leucemia mieloide crónica (LMC). A possibilidade da descontinuação dos ITCs tem sido avaliada em doentes que atingiram e mantêm resposta molecular completa (RMC) durante pelo menos 24 meses. Com um seguimento de 65 meses, o estudo Stop Imatinib Study (STIM1) demonstrou que é possível suspender com segurança o tratamento, assim como reiniciá-lo na perda de RMC. Nenhum destes doentes se encontra em progressão e quase todos já atingiram novamente RMC.

Objectivo: Analisar retrospectivamente doentes com LMC sob ITCs inseridos no estudo piloto STOP Imatinib. Avaliar a possibilidade de descontinuação dos ITCs.

Material e métodos: Análise de processos clínicos dos doentes com diagnóstico de LMC sob tratamento com ITCs. A resposta ao tratamento foi avaliada através da quantificação do transcito BCR-ABL por biologia molecular (BM) (a partir de 2014 com recurso à escala internacional IS). Foram propostos para o estudo STOP Imatinib os doentes em RMC há pelo menos 24 meses, sendo os incluídos monitorizados mensalmente durante o primeiro ano e posteriormente de 2 em 2 meses. A decisão de reintrodução de ITCs foi tomada pelo médico assistente aquando da subida do transcrito por BM.

Resultados: No período entre 2002 a 2016 foram tratados com ITCs 69 doentes com LMC (32 mulheres e 37 homens), com uma média de idades de 48 anos (19-83). Destes apenas 2 foram tratados inicialmente com Nilotinib, os restantes com Imatinib. Quarenta doentes (60%) atingiram RMC ao final de uma média de 24 meses (6-48) e 60% (n=24) destes foram propostos para STOP Imatinib (5 não aceitaram). Dos doentes em STOP Imatinib (n=19) o tempo de RMC até à descontinuação do ITC foi muito variável (média 45 meses (24-122)). 47% (n=9) dos doentes em STOP retomou ITC após uma média de 14 meses (3-33), todos alcançaram novamente RMC. Actualmente 10 doentes (53%) mantêm-se sem terapêutica e em RMC (tempo médio em stop: 29 meses (10-46)).

Conclusão: Este estudo permitiu confirmar a possibilidade de descontinuação do ITC em doentes com RMC há mais de 24 meses com segurança. Tal como já descrito previamente, todos os doentes que retomaram terapêutica voltaram a atingir RMC.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO15

LINFOMA COMPOSTO: UMA ENTIDADE RARA – A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO.

Mafalda Castro[1]; Vanessa Mesquita[1]; Filipa Moreno[2]; Francisca Costa[2]; Cristina Gonçalves[1]; Jorge Coutinho[1]
(1- Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Hematologia Clínica; 2- Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Anatomia Patológica)

Introdução: O linfoma composto é uma entidade rara, que se define pela presença de 2 ou mais subtipos de linfoma, com características morfológicas e imunofenotípicas distintas, no mesmo local anatómico. Foram documentadas várias combinações, sendo a maioria dos casos referentes à combinação de 2 subtipos de linfomas não-hodgkin. O diagnóstico baseia-se em critérios morfológicos, que deverão ser complementados por estudos imunofenotipicos e de genética molecular.

Caso: Doente do sexo feminino de 70 anos, enviada à consulta de Hematologia por paniculite mesentérica e adenopatias abdominais com vários anos de progressão dimensional. Proposta para biópsia cirúrgica em Abril/2014 que a doente recusou, tendo passado a ser vigiada pelo médico assistente. Em Junho/2016 surge com sintomas constitucionais - astenia, anorexia e perda ponderal significativas e hipersudorese nocturna. Realiza TC que mostra a presença de múltiplas adenopatias mediastínicas e retroperitoneais; paniculite e adenopatias mesentéricas, com franco aumento de dimensões face a estudos prévios.
A histologia da biópsia ganglionar descreve distorção arquitectural por duas populações linfóides distintas. O componente maioritário (~70%) apresentava uma neoplasia de padrão nodular constituída por células pequenas de tipo centrócito, imunorreactivas para CD45, CD20, CD10, Bcl-6 e Bcl-2. Nos restantes 30% a amostra era constituída por células grandes de limites citoplasmáticos mal definidos, com núcleos vesiculosos e múltiplos nucléolos proeminentes, dispostas num padrão sólido/difuso, com frequentes figuras de mitose e focos de necrose. No estudo imunohistoquímico estas células eram CD45+, CD20+. Bcl-6+, Bcl-2+ (heterogéneo) e CD30+, e apresentavam um elevado índice mitótico (Ki-67 ~99%).

O estudo imunofenotípico dos linfócitos do gânglio revelou a presença de uma população de linfócitos B (99%) pequenos e com características fenotípicas anormais: CD19+ (fraco), CD20+, CD5-, CD10+, cadeias leves kappa+ e aumento da expressão de bcl2 – sugestivo de envolvimento por linfoma folicular. A pesquisa da t(14;18) por FISH foi positiva.

Assumido o diagnóstico de linfoma composto – difuso de grandes células B variante anaplásica e folicular grau 1, a doente foi proposta para QT, tendo cumprido 2 ciclos até à data, sem intercorrências.

Conclusão: O caso acima descrito ilustra uma entidade incomum, que representa um desafio em termos de diagnóstico. A combinação de linfomas apresentada é extremamente rara, sendo de ressalvar que a presença de um linfoma de alto grau tem importantes implicações terapêuticas.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO16

LINFOMA T PERIFÉRICO COM EXPRESSÃO DE CD30 E CD15 - A PROPÓSITO DE 3 CASOS CLÍNICOS

Mafalda Castro[1]; Filipa Moreno[2]; Ana Duarte[2]; Renata Cabral[1]; Luisa Regadas[1]; Alexandra Mota[1]; Cristina Gonçalves[1]; Margarida Lima[1]
(1- Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Hematologia Clínica; 2- Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto, Serviço de Anatomia Patológica)

Introdução: Os linfomas de células T periféricos (LCTP) são heterogéneos e representam cerca de 10% dos linfomas diagnosticados nos países ocidentais. Estão descritos LCTP com características morfológicas que mimetizam o linfoma de Hodgkin clássico (LHc), pela presença de células Reed-Sternberg (RS) "like" CD30+ e CD15+. O diagnóstico diferencial baseia-se na identificação de linfócitos T (LT) neoplásicos, cujo imunofenótipo aberrante pode ser evidenciado por citometria de fluxo (CF) e cuja monoclonalidade pode ser confirmada por estudo do rearranjo do receptor da célula T (RCT).

Casos clínicos: 1) Homem, 34 anos, apresentação em Junho/2001 com quadro consumptivo e poliadenopatias. Diagnóstico histológico compatível com LHc esclero-nodular. Curso clinico caracterizado por persistência da doença após vários ciclos de QT; foi esplenectomizado em Outubro/2005 tendo sido confirmado histologicamente o diagnóstico de LHc. Progressão da doença em Outubro/2009, com RP após 6 ciclos de CEPP.
Em Dezembro/2011 surgiu adenopatia "de novo" cuja histologia demonstrou a presença de células grandes, fortemente positivas para CD3 e CD5. A imunofenotipagem, por CF, dos linfócitos da biópsia ganglionar mostrou 90% de LT com características anómalas, compatível com o diagnóstico de LCTP CD3+ CD4- CD8-. O estudo do rearranjo RCT identificou a presença de 4 picos clonais sem fundo policlonal.

2) Mulher, 73 anos, surge em Março/2013 com adenopatia axilar direita e prurido generalizado. Histologia ganglionar compatível com o diagnóstico de LHc esclero-nodular - células RS, CD30+ e CD15+, e CD20- num fundo de linfócitos pequenos. A imunofenotipagem, por CF, dos linfócitos do gânglio revelou LT CD4 (10% dos LT), pequenos e com características fenotípicas anómalas, nomeadamente ausência da expressão de CD3 membranar. O estudo molecular confirmou rearranjo monoclonal do RCT. Realizou 4 ciclos de LVPP com RC, no entanto, apresentou recidiva da doença 7 meses após tratamento, tendo vindo a falecer cerca de 18 meses após o diagnóstico.

3) Homem, 73 anos, referenciado em Abril/2016 por adenopatias periféricas, sem outros sintomas. O estudo histológico ganglionar inicial foi compatível com o diagnóstico de LHc rico em linfócitos, com células de tipo LH e de tipo RS (CD30+, CD15+-, CD20+, PAX5+ fraco). No estudo imunofenotípico, por CF, da biópsia ganglionar foram identificados LT CD4 (55% dos LT) com características anormais, de salientar a ausência de marcação de CD3 membranar. O estudo do rearranjo RCT confirmou monoclonalidade T. Após revisão anatomo-patológica, foram identificados LT grandes, pleomórficos, compatíveis com LCTP.

Conclusão: Apresentamos estes casos pelo desafio de diagnóstico que representam, e pelas implicações terapêuticas.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO17

ESTUDO DAS DELEÇÕES DO GENE IKAROS (IKZF1) EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA DE CÉLULAS PRECURSORAS B (LLA-B) : SUA FREQUÊNCIA E IMPACTO PROGNÓSTICO

Maria João Martins[1]; Ximo Duarte[2]; Susana Esteves[3]; António Medina de Almeida[4]; Maria Gomes da Silva[5]; Filomena Pereira[2]; Paula Gameiro[6]

(1- Secção de Biologia molecular, Laboratório de Hemato-Oncologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; 2- Serviço de Pediatria, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; 3- Unidade de Investigação Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa; 4- Laboratório de Hemato-Oncologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; 5- Serviço Hematologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil; 6- Secção de Biologia Molecular, Laboratório de Hemato-Oncologia, Instituto português de Oncologia Franscisco Gentil)

Introdução: As deleções do *IKZF1* estão associadas a um prognóstico desfavorável em LLA-B pediátrica. No entanto, a taxa de detecção depende da metodologia utilizada, e o impacto prognóstico não está ainda bem definido.

Objectivo: Avaliar a frequência das deleções do *IKZF1*, por MLPA e por PCR-genescanning (GS), numa série de LLA-B pediátricas cromossoma Philadelphia negativas (Ph-) e analisar a sua associação com outras características clínicas, doença mínima residual (DMR) e o impacto prognóstico.

Metodologia: De Março/2007 a Agosto/2016, foram diagnosticados 224 casos consecutivos de LLA-B pediátrica Ph(-), tratados com protocolos DFCI, e com DNA para estudo. A DMR no final da indução foi avaliada por RQ-PCR. As deleções do *IKZF1* foram avaliadas por MLPA (MLPA P335 ALL-IKZF1, MRC-Holland) e por PCR-GS para as deleções (del): 2-7, 2-8, 4-7 e 4-8. A associação da deleção do *IKZF1* com as variáveis idade, género, WBC, citogenética, característica B-*other*, grupo de risco inicial e DMR, foi estudada por regressão logística. O impacto da deleção sobre a sobrevivência livre de eventos (EFS) foi estudado por regressão de Cox.

Resultados: A mediana de idade foi de 4 anos (1-16,4), 100 (44.6%) do género feminino, 66 (29.5%) no grupo de alto risco e 4 (1.8%) no muito alto risco ao diagnóstico. No total, foram identificados 26 (11.6%) doentes com deleções do *IKZF1*. O MLPA detectou 7 deleções totais em 7 doentes, os quais não foram identificados por PCR-GS, e ainda 15 microdeleções em 15 doentes, incluindo 6 deleções não abrangidas pelo painel de PCR-GS e as quais constituíam a única alteração em 4 doentes. Por PCR-GS foram identificadas 19 microdeleções em 14 doentes. Destas 19, 11 foram identificadas apenas por PCR-GS, em 8/26 doentes, sugerindo a presença de subclones. Em 4/8 doentes esta microdeleção estava associada a outra deleção do *IKZF1* mas nos restantes 4 casos, era a única alteração. No total, foram identificadas 26 microdeleções do *IKZF1*: 17 del 4-7, 1 del 4-8, 1 del 2-8, 1 del 2-7 e ainda 5 del 2-3 e 1 del 1-3. A idade, presença da t(12;21) e classificação B-*other* foram fatores associados à deleção do *IKZF1*. Não se evidenciou efeito sobre DMR ou EFS.

Conclusão: As metodologias de MLPA e PCR-GS identificaram 33 deleções do *IKZF1* em 26 LLA-B pediátricas Ph(-), incluindo 14 e 11 alterações só detectáveis por MLPA e PCR-GS, respectivamente. O esquema terapêutico pode influenciar o impacto prognóstico das deleções do *IKZF1*.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO18
OSTRAS ATÍPICAS - RELATO DE UM CASO

Sandra Marini[1]; Lenka Ruzickova[1]; Raquel Guilherme[2]; Catarina Pinto[2]; Patricia Martinho[1]; José Carda[1]; Marília Gomes[1]; Teresa Fidalgo[1]; Letícia Ribeiro[1]
(1- Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2- S/S)

Introdução: O Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) é uma doença rara que cursa com microangiopatia trombótica (MAT) causada por hiperactivação da via alternativa do Sistema Complemento. A esta desregulação foram associadas mutações com perda de função dos genes reguladores (CFH, CFI, MCP (CD46) ou THBD) ou mutações com ganho de função dos genes efectores (CFB ou C3). Estas mutações geralmente estão em heterozigotia, e podem estar associadas a homozigotia/dupla heterozigotia com os haplótipos de risco nos genes CFH (CFH-H3) e MCP (MCPggaac). Esta associação aumenta significativamente a penetrância e severidade da doença.

Caso Clínico: Homem, 38 anos, admitido com náuseas, vómitos alimentares, febre e colúria com 4 dias de evolução, após ingestão de ostras cruas.

Relatava um episódio similar na infância e idade adulta com resolução após administração de plasma fresco congelado e plasmaferese, respectivamente.

Ao exame físico, apresentava-se consciente e orientado, subfebril, hemodinamicamente estável, eupneico, com mucosas subictéricas, abdómen indolor, sem massas ou organomegalias palpáveis.

A investigação diagnóstica inicial foi sugestiva de **anemia hemolítica microangiopática**: hemoglobina de 12.8 g/dl; reticulócitos 2,4 x10^9/L. Esfregaço de sangue periférico: "Raros esquizocitos". Bil Total 13.7 mg /dl; Bil direta 6.1 mg/dl; LDH 3001U/L. Teste de Coombs direto negativo. **Trombocitopenia**: plaquetas 30 x 10^9/L**.Lesão renal aguda** (LRA): creatinina 2.75 mg/dl; ureia 70 mg /dl. Sem leucocitose ou neutrofilia, culturas negativas, PCR 16.8 mg/dl.

Perante a suspeita de MAT, prosseguiu-se o estudo com avaliação da atividade de ADAMTS13 e pesquisa de anticorpos (Ac) anti-ADAMTS13 por ELISA. A atividade ADAMTS13 normal e ausência de Ac excluíram uma TTP sendo solicitado o estudo molecular do Complemento. O estudo molecular incidiu nos genes com mais mutações descritas (CFH, CFI e MCP) por amplificação dos exões e regiões intrónicas flanqueantes por PCR/sequenciação Sanger.

Este estudo revelou uma mutação de splicing (patogénica) no gene MCP em heterozigotia, c.287-2A>G (IVS2-2A>G), e os haplótipos de risco CFH-H3 e MCPggaac ambos em heterozigotia.

Iniciou tratamento com plasmaferese, atingindo recuperação analítica (incluído resolução de LRA) após 22 sessões.

Conclusão: De acordo com estudos publicados, as mutações no gene MCP têm um fenótipo menos severo estando muitas vezes em associação com mutações noutros genes do complemento ou com homozigotia/dupla heterozigotia dos haplótipos de risco. Este perfil é concordante com o encontrado neste doente em que a presença concomitante da mutação e haplótipos de risco, parece contudo necessitar da presença de um fator ambiental desencadeante para ter expressão fenotípica. Apesar da evolução favorável, o risco de recorrência de SHUa neste doente é possível, devido à combinação do seu background genético (mutação e haplótipos de risco) e à potencial exposição a estímulos ambientais desencadeantes. A pesquisa regular de sinais de hemólise e o início imediato do tratamento adequado quando necessários serão indispensáveis no caso de recorrência.
Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO19
LINFOMA DE BURKITT EM PUERPERA

Daniela Silva[1]; Marta Sofia Lopes[2]; Cláudia Pedrosa[2]; Luísa Regadas[2]; Jorge Coutinho[2]; Inês Freitas[1]
(1- Serviço de Hematologia Laboratorial - Centro Hospitalar de Porto; 2- Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar de Porto)

Introdução: O linfoma de Burkitt (LB) é um tipo de linfoma raro e agressivo, diagnosticado e classificado mediante a integração clínica e morfológica, sendo, no entanto fundamental o resultado molecular do gene *c-myc*. Quando surge durante a gravidez ou aleitamento materno pode manifestar-se com aumento mamário nomeadamente pela expressão de recetores de prolatina nas células de Burkitt.

Apresentação do Caso: Puerpera, de 40 anos, com dislipidemia e hipotiroidismo controlado, portadora de próteses mamárias bilaterais desde 2010. Um mês e meio antes do parto apresentou gigantomastia bilateral, concomitantemente sintomas constitucionais e adenopatias axilares e cervicais. Hemograma com anemia ligeira (9,7 g/dl), trombocitopenia moderada (33 000/uL), leucocitose, quadro leucoeritroblástico e detecção de 12% de células com morfologia sugestiva de células de Burkitt. Bioquímica com citocolestase ligeira, desidrogenase láctica (DHL) 1978 U/L, ácido úrico 16,2 mg/dl, prolatina 207 ng/ml, sem disfunção renal**.** Fenótipo de células do sangue periférico sugestivo de linfoma B de grandes células maduro, com positividade para CD19, CD20, CD10, CD45.Aspirado de medula óssea com 87% de células blásticas, apresentando citoplasma com basofilia muito acentuada, múltiplos vacúolos e cromatima nuclear imatura, ou seja, morfologia sugestiva de células de Burkitt. Diagnóstico posteriormente confirmado por anatomia patológica na análise da peça de biópsia de adenopatia axilar e pela identificação do gene c-m*yc* por FISH (fluorescent in situ hybridization).Punção lombar sem células neoplásicas.Assumido diagnóstico de linfoma de Burkitt com envolvimento medular (estadio IV de AnnArbor). Iniciado após diagnóstico esquema HyperCVAD, observando-se resposta medular ao dia 54 da quimioterapia.

Discussão: O LB com envolvimento mamário durante a gravidez ou período de amamentação é uma entidade rara que requer diagnóstico adequado e tratamento agressivo. Cursa com aumento mamário por edema e fundamentalmente pela expressão dos recetores de prolatina nas células de Burkitt. O diagnóstico definitivo é necessário e obtido com base no exame histopatológico e deteção do gene *c-myc*. No entanto, pela agressividade do linfoma um diagnóstico urgente é importante, podendo este ser suspeitado mediante a observação de células caraterísticas no sangue periférico e na medula.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO20

PRESENÇA DE ANTICORPOS ANTIFOSFOLIPÍDEOS: QUAL O RISCO PARA A TROMBOSE?

Lídia Costa; Eugénia Cruz; Fernanda Leite; Norival Pinho; Nilza Seidi; Jorge Coutinho; Sara Morais
(Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto)

Introdução: A presença de anticorpos antifosfolipídeos (AAF) em indivíduos com eventos trombóticos ou morbilidade obstétrica define o Síndrome antifosfolipídeo (SAF). No entanto, AAF persistentes podem ocorrer ocasionalmente em indivíduos sem história de trombose. Apesar dos avanços no conhecimento dos mecanismos etiopatogénicos subjacentes ao SAF, a identificação de indivíduos em risco aumentado de trombose ainda é um desafio, sendo particularmente difícil predizer o risco da primeira trombose em portadores assintomáticos de AAF.

Objectivo: Avaliar a incidência de eventos trombóticos num grupo de portadores assintomáticos de AAF.

Material e métodos: Neste estudo foram avaliados retrospectivamente 49 indivíduos (38 mulheres/ 11 homens), com idade mediana ao diagnóstico de 45 anos (7 – 80 anos) e com o diagnóstico laboratorial de AAF. Destes, 27 apresentavam Lupus Anticoagulante (LA) positivo isolado, 16 apresentavam tripla positividade (LA, anticorpos ACA e anti-B2GPI) e 6 apresentavam positividade para ACAs e/ou anti-B2GPI. O diagnóstico de AAF foi efectuado em contexto de TTPA aumentado (n=22), estudo de doenças autoimunes (n=11), estudos de trombofilia (n=4), morbilidade obstétrica (n=9) e motivo desconhecido (n=3). Vinte e um destes indivíduos estavam sob medicação antiagregante, 22 não faziam medicação; os restantes fizeram antiplaquetários de forma intermitente ou não foi claro se os cumpriram. Foram excluídos os indivíduos em que não foi possível confirmar a presença de AAF com 2ª amostra ou com duração de follow-up inferior a 2 anos.

Resultados: O follow-up foi de 416 indivíduos/ano com duração média de 8.5 anos (2 – 27 anos). A duração média para os diferentes perfis de AAF foi: 8.3 anos para indivíduos com LA positivo isolado, 8.4 anos para indivíduos com tripla positividade e 8 anos para indivíduos com anticorpos ACAs e/ou anti-B2GPI. Durante este período apenas foi reportado um evento trombótico, numa mulher de 75 anos, com LA positivo e HTA, com suspeita de enfarte cerebral mas sem confirmação imagiológica.

Conclusão: Dentro dos AAF, o LA é considerado o mais forte preditor de risco de trombose. No entanto, quando o LA é o único AAF positivo não parece associar-se a risco de trombose. Nesta população, considerando o evento trombótico (embora não objectivamente confirmado), a incidência de trombose foi de 0.45%/ano, não muito diferente da reportada para a população caucasiana na mesma faixa etária de ~0.4%/ano.
Por outro lado, a tripla positividade tem sido associada a risco aumentado de trombose, com uma incidência de 5%/ano.Na nossa população não foi identificado nenhum evento trombótico durante o período de observação.

Declaração de Conflito de Interesse: Os autores não têm qualquer conflito de interesses a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO21

MIOPATIA NEMALÍNICA ESPORÁDICA DO ADULTO ASSOCIADA A MGUS, UM EQUIVALENTE A MIELOMA MÚLTIPLO?

Tânia Mota Maia; Rui Bergantim; Henrique Costa; Fernanda Trigo; José Eduardo Guimarães
(Centro Hospitalar de São João)

Introdução: A Gamapatia Monoclonal de Significado Indeterminado (MGUS) pode associar-se a patologias com manifestações neuromusculares severas, nomeadamente Síndrome de POEMS e Amiloidose AL, alcançando-se melhoria clínica com tratamento da discrasia de plasmócitos. Outra associação pouco conhecida descrita por *Eymard et al,1993* é com Miopatia Nemalínica Esporádica do Adulto (MNEA), A rápida progressão e severidade da MNEA quando associada a MGUS (morte em 1-5 anos) em contraposição à baixa taxa de mortalidade do autotransplante de percursores hematopoiéticos (ATPH) (2-3%) torna-o uma possibilidade terapêutica. Existem casos de sucesso com melhoria clínica, histológica e aumento da sobrevida após condicionamento com melfalano e ATPH, sugerindo uma possível acção tóxica da proteína M.

Relato De Caso: Mulher de 60 anos, sem antecedentes patológicos nem história familiar de miopatia. Em Novembro/2014 iniciou quadro de dores cervicais, na cintura escapular e membros superiores. Em Fevereiro/2015 miopatia proximal com ´´drop-head´´ e tetraparésia de predomínio proximal. Em Julho/2015, agravamento com disfagia, disfonia e perda ponderal (10kg em 8 meses). Sem alterações sensitivas. Detectado pico monoclonal IgG/lambda (imunoglobulinas e *ratio* cadeias leves livres normais), imunofixação urinária negativa e sem plasmocitose medular. Sem anemia, hipercalcemia, disfunção renal ou atingimento ósseo. Pesquisa de substância amiloide, serologias HIV/HCV/HBV e estudo auto-imune negativos. Rastreio neoplásico negativo. Biópsia muscular demonstrou fibras atrofiadas com bastonetes positivos em tricrómio de Gomori e na imunohistoquimica da miotilina. Sem necrose, fibrose ou infiltrado inflamatório. Realizou mobilização de percursores hematopoiéticos com G-CSF em Dezembro/2015, obtendo-se 2.02x10^6células CD34+ que infundiu em Janeiro/2016 após condicionamento com melfalano 140mg/m2. Apresentou agravamento dos défices neuromusculares na fase aguda após ATPH, com estabilização aos 8 meses de *follow-up*. Por persistência de gamapatia na avaliação após 100 dias do ATPH, iniciou lenalidomida em Setembro/2016, mantendo disfunção neuromuscular estável com postura cifótica.

Conclusão: Nos casos relatados por Voemans et al,2014 com resposta favorável, o *follow-up* mínimo foi de 15 meses, sendo que alguns apresentaram resposta apenas ao segundo ATPH. Identificaram como predictores de má resposta, um longo curso da doença antes do tratamento hematológico e persistência da gamapatia que a doente descrita apresenta. Estes factores encontram-se presentes neste caso clinico, no entanto a miopatia apresenta-se estável no pós-transplante com ligeira melhoria da autonomia nas actividades de vida diária da doente. Na série de casos foi instituída lenalidomida como imunomodulador para induzir resposta hematológica e eventual melhoria clínica.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO22

NÍVEIS DE HBF EM PORTADORES DE BETA-TALASSEMIA – ESTUDO DE POLIMORFISMOS NOS GENES DCHS2 (RS61746132), RNF113B (RS16955011) E N4BP2L2 (RS35108810)

Licínio Manco[1]; Celeste Bento[2]; Luís Relvas[2]; Alexandre Estevam[1]; M Letícia Ribeiro[2]
(1- Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS), Universidade de Coimbra; 2- Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: Diversos polimorfismos em três regiões genómicas, BCL11A (2p16), HBSIL-MYB (6q23) e HBG2 (11p15; SNP XmnI rs7482144), têm sido descritos como fortemente associados à expressão de HbF em doentes com drepanocitose ou com beta-talassemia. Num estudo recente (Sheehan et al. PLoS ONE 9(10):e110740, 2014) identificaram, por sequenciação massiva de exomas, diversas variantes associadas à indução da síntese de HbF por hidroxiureia numa coorte pediátrica de doentes com Drepanocitose de origem Africana.

Objetivo: Neste trabalho pesquisámos, em portadores de beta talassemia, a associação entre os níveis de HbF e as variantes de maior frequência populacional (*minor allele frequency* MAF>10%) identificadas no trabalho de Sheehan et al. (2014).

Métodos: Foi estudado um grupo de 62 pessoas de naturalidade Portuguesa (caucasianos) (28 sexo masculino, 34 sexo feminino; idades 2-77 anos) diagnosticados com β-talassemia minor (heterozigóticos para uma das seguintes mutações no gene β-globínico: c.118C>T (p.Glu40term); c.48G>A (p.Trp16term); c.92+6T>C; c.126_129delCTTT; c.92+1G>A; cd.92+110G>A) e com níveis de HbF entre 0,2% e 5,1%. Foram estudados os polimorfismos rs35108810, rs61746132 e rs16955011 por PCR-RFLP com as enzimas de restrição HINCII, NLAIV e NLAIII, respetivamente. A análise estatística (cálculo de frequências alélicas, teste exacto ao equilíbrio de Hardy-Weinberg e testes de associação por regressão linear no modelo aditivo) foi efetuada com o *software* Plink. Foi obtido o consentimento informado de todos os participantes.

Resultados: O polimorfismo no *locus* N4BP2L2 (rs35108810) (p.Asp246Val), identificado com MAF=15% no estudo de Sheehan et al. (2014), mostrou na amostra populacional Portuguesa apenas o alelo major, um resultado semelhante ao descrito no 1000G (Ensembl) para as populações Europeias. O polimorfismo no *locus* DCHS2 (rs61746132) (p.Pro1676Lys), identificado com MAF=12% no estudo de Sheehan et al. (2014), foi encontrado na amostra Portuguesa com MAF=4%, o que difere da frequência de apenas 0,5% descrita em 1000G (Ensembl) para as populações Europeias. O *locus* RNF113B (rs16955011) (p.Val92Met) identificado com MAF=18% no estudo de Sheehan et al. (2014) foi encontrado na amostra de indivíduos Portugueses com MAF=10,2%, à semelhança da frequência de 7% descrita em 1000G (Ensembl) para as populações Europeias. Os testes de regressão linear no modelo aditivo não mostraram associação dos polimorfismos estudados com os níveis de HbF: DCHS2 rs61746132 β=0,069; P=0.906 e RNF113B rs16955011 β=0,048; P=0.897.

Conclusões. Este trabalho mostrou que os *loci* DCHS2 (rs61746132) e RNF113B (rs16955011) apresentam frequências polimórficas na população Portuguesa. Não foram encontrados valores de associação significativa destes polimorfismos com os níveis de HbF em indivíduos com β-talassemia minor de naturalidade Portuguesa. Este resultado pode ficar a dever-se a diferenças no *background* genético entre populações Europeias e Africanas.

Os autores declaram não ter conflitos de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO23
UM CASO CLÍNICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-T COM ENVOLVIMENTO OCULAR

António Ramos; Helena Martins; Maria João Costa; Blanca Polo; Lurdes Guerra; João Raposo
(Centro Hospitalar Lisboa Norte)

A Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T) é uma neoplasia hematológica agressiva resultante da transformação maligna de células T progenitoras que corresponde a 25% dos casos de LLA em adultos. Estes doentes apresentam, frequentemente, ao diagnóstico infiltração difusa da medula óssea (MO) por linfoblastos T imaturos, elevadas contagens de leucócitos, massas mediastínicas e infiltração do sistema nervoso central (SNC).

Métodos: O caso apresentado baseou-se na observação de um doente internado durante 7 meses num serviço de Hematologia. Caracterização morfológica, imunofenotípica e citogenética realizadas por FISH. Avaliação do SNC no liquor por exame citoquímico, microbiológico e anátomo-patológico. Avaliação oftalmológica por fundoscopia, Tomografia Computorizada (TC) e Ressonância Magnética crânio-encefálica (RM-CE) e das órbitas. Protocolos terapêuticos: DFCI-2011 (vincristina +doxorrubicina+metotrexato+asparaginase + prednisolona); HyperCVAD (metotrexato+ARAc+prednisolona).

Resultados: Tratou-se de um doente com 26 anos, homem, saudável que inicia cansaço para esforços progressivamente menores, anorexia, vómitos, epistaxis e gengivorragias. Laboratorialmente: Hb10.9, GB81600, L72380, 9000 plaquetas e LDH 6657. Mielograma: celularidade aumentada, infiltração por linfoblastos (99%). Imunofenotipagem MO: CD2, CD3, CD3c, CD4, CD7, CD8 positivos e FISH BCR-ABL e MLL negativos. Cariótipo normal. Líquor sem alterações. Imagiologicamente: hepatoesplenomegália.
Iniciou DFCI-2011 com obtenção de remissão completa ao fim de 41 dias, mantendo hepatoesplenomegália. Avaliação do líquor, sem infiltração do SNC. Ao D5 da 1ª consolidação do DFCI-2011, por trombose venosa profunda extensa do membro inferior esquerdo, foi suspensa esta terapêutica e iniciou enoxaparina.
Iniciou HyperCVAD, tendo como intercorrências relevantes: bacteriémia a *Klebsiella pneumoniae;* polineuropatia iatrogénica e trombocitopenia induzida pela heparina, com anticorpos positivos, tendo iniciado fondaparinoux. Ao 3º ciclo, inicia dor ocular, visão turva e diminuição da acuidade visual. Foi avaliado pela Oftalmologia: fundoscopia revelou abaulamento peripapilar e hemorragia intrarretiniana compatíveis com infiltração bilateral da retina e nervo óptico, com maior incidência no OE pela doença de base, sem evidência de infiltração do SNC no liquor, mielograma ou nas TC e RM-CE/órbitas. TC-órbitas: espessamento da vertente posterior dos globos oculares; RM-CE/órbitas: lesão na vertente posterior do globo ocular esquerdo, adjacente ao disco óptico. Recebeu radioterapia externa conformacional 3D, 24GY/12 fracções, sobre o encéfalo com *boost* sobre a lesão ocular esquerda.
Actualmente, sem alterações oftalmológicas, mantém-se em remissão completa no 6º ciclo de HyperCVAD enquanto aguarda alo-transplante de MO dador não relacionado.

Conclusão: Tratou-se de um caso invulgar de LLA-T sem envolvimento ocular inicial que surge numa fase do tratamento sem qualquer evidência de refractoriedade a nível medular ou à avaliação imagiológica crânio-encefálica ou do líquor, com recuperação total do quadro ofalmológico após radioterapia.

Ausência de conflitos de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO24
QUANDO A APLASIA ERITRÓIDE É ALGO MAIS…

Joana Desterro; Patrícia Seabra; Patrícia Ferraz; Inês Coelho; Catarina Carvalho; Khalil Alnajar; Gisela Ferreira; Jose Pedro Carda; Joana Azevedo; Luís Relvas; Elisabete Cunha; Ana Oliveira; Celeste Bento; Tabita Magalhães Maia; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A esferocitose hereditária (EH) é a anemia hemolítica congénita mais frequente, de transmissão autossómica dominante. Apresenta uma grande variabilidade fenotípica, sendo que a clínica pode variar entre quadros assintomáticos até anemias hemolíticas severas transfusão dependentes. A maioria dos doentes são assintomáticos ou com hemólise compensada e podem ser diagnosticados em qualquer idade. Tal como noutras anemias hemolíticas crónicas, uma das causas de agravamento da anemia é a aplasia eritróide transitória por infeção viral, que quando coincide com a apresentação inicial pode dificultar o diagnóstico por ausência de reticulocitose.

Objectivo: revisão de casos clínicos de crise aplásica eritróide de etiología viral como forma de apresentação de EH.

Material e Métodos: Foram colhidos os dados clínicos e analíticos de cinco doentes (3 do sexo masculino), idade entre 1 mês e 40 anos, diagnosticados com EH no contexto de crise aplásica eritróide (Agosto 2014 a Agosto 2016).

Resultados: Todos os doentes se apresentaram com um quadro agudo, caracterizado por astenia, palidez muco-cutânea, anorexia, febre e/ou dor abdominal. Nenhum tinha antecedentes pessoais ou familiares de doença hematológica. Todos apresentavam: anemia grave hiporegenerativa, sem outras citopénias, esfregaço do sangue periférico (ESP) com esferócitos, teste de antiglobulina direto (TAD) negativo, LDH aumentada, bilirrubina sérica normal em quatro doentes (Tabela 1). Perante a situação paradoxal de anemia hemolítica esferocítica, TAD negativa e sem reticulocitose foi colocada a hipótese diagnóstica de EH que se confirmou por teste de EMA e criohemólise. A pesquisa de DNA viral por PCR foi positiva para ParvovirusB19 (4 doentes) e para Herpes Virus Humano6 (1 doente).

Conclusão: A apresentação típica da EH inclui a presença de esferócitos no ESP com clínica e avaliação analítica compatível com anemia hemolítica TAD negativa. No entanto, na apresentação com aplasia eritróide os marcadores de destruição eritrocitária podem estar mascarados, o que pode dificultar a suspeita diagnóstica.
Com esta amostragem de casos clínicos, sem história familiar de EH, foi a presença de esferócitos no ESP com reticulocitopenia que nos direccionou para o diagnóstico de uma aplasia eritróide como forma de apresentação de EH. Embora as crises aplásicas sejam mais comuns em idade pediátrica, um dos doentes tinha 40 anos.
Numa era dominada por estudos genómicos o ESP continua a ser uma das ferramentas diagnósticas mais importantes do Hematologista.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

CC	Idade	Hb g/dL	VGM fL	HGM pg	Retic./ mcl	LDH U/L	Bil.mg /dL	Organomegalias	ESP	Infeçao*	Teste diagnóstico de EH**
1	12A	7.2	92.4	33.7	33800	1043	1.03	Não	Esferocitos	PVB19	Positivo
2	4A	5.1	71.3	25.3	65800	1079	0.99	Esplenomegalia	Esferocitos	PVB19	Positivo
3	1 m	4.6	75.4	37	62000	689	0.56	Hepato-esplenomegalia	Esferocitos	HHV6	Positivo
4	5A	5.0	75.1	29.8	32400	1297	0.75	Esplenomegalia	Esferocitos	PVB19	Positivo
5	40A	7.4	92	34.1	30000	453	2.3	Esplenomegalia	Esferocitos e microesferocitos	PVB19	Positivo

* confirmada por PCR
** citometria de fluxo com eosina-5-maleimida e teste de lise em glicerol acidificado ou teste de criohemólise.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO25

CRISES VASO-OCLUSIVAS (CVO) NA URGÊNCIA REFERENCIADA (UR) DE HEMATOLOGIA. EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Carolina Midões Correia; Yenny Anzola; Margarida Fevereiro; Madalena Silva; Alexandra Monteiro; Aida Botelho de Sousa
(H. Capuchos-CHLC)

As CVOs são a causa mais frequente de recurso à urgência na drepanocitose, sendo porém escassos os estudos publicados sobre a abordagem das CVO nos adultos em contexto de urgência. Avaliámos, nos doentes seguidos na consulta de Hemoglobinopatias do nosso centro, a frequência de CVO motivando vinda à UR do serviço num período de 3 anos, a sua evolução, e a influência da terapêutica com hidroxicarbamida (HUR) no subgrupo de doentes com indicação para essa medicação.

Material e métodos: De 142 doentes registados na consulta, são alvo deste estudo os 102 com seguimento activo de Jan/13 a Dez/15, com idade mediana de 33 anos (17-68), 58% mulheres. Analisámos as CVO com vinda à UR, os seus desencadeantes, a taxa de internamento subsequente, e ainda a frequência de CVO nos 61 doentes sob HUR (por comparação com os 41 com crises demasiado raras para justificar essa terapêutica).

Resultados: Registaram-se neste período de 3 anos 276 admissões em UR por CVO, limitadas a 72 doentes (71%) que tiveram assim uma média anual de 1.3 CVO, não tendo os restantes 30 recorrido à UR. Destes episódios, 76 (27%) em 35 doentes, resultaram em internamento, com duração mediana de 5 dias (1-35). Três necessitaram transferência para UCI (pneumonia, síndrome torácico agudo, malária grave). Não se verificaram óbitos. A CVO foi atribuída a infecção em 110 (40%) casos, sendo 74 com documentação clínica (infecção respiratória/cistite) e 5 microbiológica (2 Influenza B, 3 E. coli). Das restantes CVO, 11% tiveram causas diversas (desidratação, exercício, alcool, gravidez) e 49% não tiveram desencadeante detectável. A média anual de CVO foi 1.0 nos doentes sob HUR e 0.6 nos restantes (p=0,08).

Discussão: As CVO parecem constituir uma parcela relevante da carga de UR/internamento no nosso centro. Com efeito, de 102 doentes em seguimento activo, mais de 70% recorrem à UR por CVO em média 1.3 vezes/ano, e 27% destes episódios resultam em internamento, tornando a CVO motivo de 25 internamentos anuais no serviço. Confirma-se ser a infecção o desencadeante principal na metade de CVO com causa detectável. O achado, só aparentemente paradoxal, de uma frequência sobreponível de CVO nos doentes sob HUR e sem HUR revela a eficácia da HUR na redução da frequência de CVO dos casos graves para um nível semelhante ao dos casos moderados. A frequência de internamento poderá ser minimizada com a optimização da gestão domiciliária da CVO.

(sem conflitos de interesse a declarar)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO26

CORRELAÇÃO ENTRE CITOPENIAS PERIFÉRICAS E ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS NA MEDULA ÓSSEA NUMA POPULAÇÃO EM IDADE PEDIÁTRICA. EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS.

Maria do Céu Silva[1]; Ana Paula Ambrósio[1]; Neuza Silva[1]; Catarina Ventura[1]; Mónica Viegas[1]; Paula Kjöllerström[2]; Raquel Maia[2]; Hildeberto Correia[1]
(1- Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, IP.; 2- Centro Hospitalar de Lisboa Central HPE, Hospital de D. Estefânia)

Introdução: O hemograma é o estudo mais solicitado e uma ferramenta essencial no diagnóstico das diferentes patologias em idade pediátrica, nomeadamente nas doenças hematológicas. As citopenias periféricas são o primeiro achado laboratorial sugestivo de uma doença hematológica, das quais é exemplo o síndrome mielodisplásico, púrpuras trombocitopenicas idiopáticas, entre outras. A confirmação destas patologias deverá passar pelo estudo da medula óssea, com análise desta por diferentes metodologias, entre as quais a análise do cariotipo por citogenética convencional.

Objetivo: Neste trabalho pretende-se apresentar e estabelecer uma correlação entre os resultados obtidos por citogenética convencional em amostras de medula óssea e a observação de citopenias periféricas numa população pediátrica, ao longo de 20 anos.

Métodos: Foi realizada a análise de uma série retrospetiva de 20 anos (1995-2015) de 144 amostras de medula óssea de uma população pediátrica, que ao diagnóstico inicial apresentavam citopenia/(as) periférica/(as). As amostras foram processadas segundo o protocolo estabelecido para a análise cromossómica na medula óssea, incluindo cultura celular, para cada produto biológico, seguido de estudo citogenético para a identificação do cariotipo.

Resultados: Nas 144 amostras analisadas com citopenias periféricas, foram identificados 13 amostras com cariotipo anormal. Das citopenias analisadas 30 eram bicitopenias, 30 pancitopenias, 20 neutropenias, 10 anemias e 54 trombocitopenias das quais 21 eram de origem idiopática. As amostras com cariotipos anormais apresentavam em simultâneo uma pancitopenia ou uma bicitopenia.

Conclusão: As citopenias periféricas são extremamente importantes para a suspeita de doenças hematológicas em idade pediátrica, principalmente na síndrome mielodiplásica, A análise da medula óssea por citogenética convencional assume um papel fundamental na confirmação destas patologias, na evolução clínica das mesmas e na escolha da terapêutica adequada.

Os autores não têm conflito de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO27

MACROTROMBOCITOPENIAS AUTOSSÓMICAS DOMINANTES: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO.

Catarina Lau; Andreia Ferreira; Marco Sampaio; Rui Matos; Mónica Pereira; Marta Gonçalves; Eugénia Cruz; Margarida Lima; Jorge Coutinho; Sara Morais
(Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Santo António - Centro Hospitalar do Porto)

As alterações congénitas das plaquetas constituem um grupo heterogéneo de doenças raras e de difícil caracterização. As trombocitopenias congénitas foram consideradas no passado situações raras, mas a utilização rotineira de contadores hematológicos tornou a sua identificação mais comum. Dentro destas, salientam-se as macrotrombocitopenias autossómicas dominantes (MTAD), caracterizadas por trombocitopenia familiar, plaquetas grandes/gigantes e sintomatologia hemorrágica leve a moderada.

As MTAD são defeitos na produção final das plaquetas, devido a defeitos quantitativos ou qualitativos na formação das pró-plaquetas a partir dos megacariócitos maduros, por alterações dos componentes acto-miosina do citoesqueleto ou por alterações das glicoproteínas de membrana que podem afectar a estrutura ou reorganização do citoesqueleto plaquetário. São exemplos, as doenças plaquetárias associadas ao locus *MYH9* (DPMYH9), constituídas por um conjunto heterogéneo de síndromes: Epstein, Fechtner, Sebastian e Anomalia May-Hegglin; as variantes monoalélicas autossómicas dominantes do Síndrome de Bernard Soulier e as macrotrombocitopenias familiares com expressão diminuída da integrina αIIbβ3, assim como as recentemente descritas macrotrombocitopenias familiares associadas a mutações no gene *ACTN1*. Com fenótipo semelhante, embora com mutações no exão 28 do gene do FvW, a DvW 2B, em raras famílias, associa-se a macrotrombocitopenia severa e agregados plaquetários circulantes, por interferência na megacariópoiese.

Descrevem-se as características clínicas e laboratoriais de 57 doentes, pertencentes a 8 famílias com MTAD com expressão diminuída de αIIbβ3 (27 indivíduos), 6 famílias com DPMYH9 (13 indivíduos), uma família com Síndrome de Bernard Soulier, variante autossómica dominante (5 indivíduos), e uma família (2 indivíduos) com DvW 2B com macrotrombocitopenia severa. Quatro famílias (10 indivíduos) apresentam MTAD de etiologia ainda em esclarecimento.
Realça-se a importância do diagnóstico diferencial com a púrpura trombocitopénica imune (PTI), sendo que esta é a forma mais comum de trombocitopenia macrocítica, e revê-se as estratégias de diagnóstico das MTAD.

Declaração de conflito de interesses: os autores declaram não ter conflito de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO28

NOVOS BIOMARCADORES DE HIPOCROMIA NO DIAGNÓSTICO E MONITORIZAÇÃO DA ANEMIA FERRIPRIVA NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Cláudia Teixeira; Daniela Pina; José Barbot; Inês Freitas
(Centro Hospitalar do Porto)

Introdução: Tem surgido interesse na aplicação clínica de novos parâmetros eritrocitários e reticulocitários disponíveis em analisadores hematológicos baseados em citometria de fluxo, que são determinados por rotina durante o estudo dos reticulócitos e podem ser reportados sem custos adicionais. Estes parâmetros avaliam o conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos (CHr e Delta-He), a percentagem de eritrócitos hipocrómicos (%Hypo) e a fração imatura dos reticulócitos (IRF), expandindo a informação ao nível celular. Ao informar acerca das caraterísticas dos reticulócitos relacionadas com a qualidade da eritropoiese, estes parâmetros poderão complementar ou até mesmo constituir uma alternativa aos parâmetros hematológicos e bioquímicos tradicionais no diagnóstico e monitorização da anemia ferripriva.

Objetivo: Estabelecimento de valores de referência pediátricos para os novos parâmetros eritrocitários e reticulocitários (CHr, Delta-He, %Hypo e IRF), e avaliação do seu desempenho no diagnóstico e monitorização da anemia ferripriva.

Material e Métodos: Estudo observacional prospetivo, de caráter institucional, realizado num hospital central e universitário. Para determinação dos valores de referência, foram incluídas 311 crianças saudáveis entre os 6 meses e os 18 anos de idade, selecionadas aleatoriamente de avaliações clínicas realizadas em regime de ambulatório. Para a avaliação de desempenho, foram incluídas as determinações reticulocitárias realizadas em pacientes em idade pediátrica entre Janeiro de 2015 e Março de 2016, através de um método de amostragem consecutiva. As determinações hematológicas foram realizadas em sangue total no analisador ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics).

Conclusão: Foram estabelecidos valores de referência pediátricos específicos para idade e género para CHr, Delta-He, IRF e %Hypo. Todos os parâmetros apresentaram diferenças significativas entre géneros nos adolescentes, exceto o CHr. Os novos biomarcadores de hipocromia demonstraram elevada sensibilidade na deteção precoce de eritropoiese ferripriva, permitindo identificar estados de deficiência de ferro prévios ao desenvolvimento de anemia, quando os parâmetros bioquímicos tradicionais eram não-informativos. Adicionalmente, permitiram prever precocemente a resposta hematológica ao ferro oral. Deste modo, estes parâmetros poderão constituir ferramentas valiosas para diagnóstico e orientação terapêutica da anemia em idade pediátrica, oferecendo perspetivas promissoras para a prática clínica e investigação.

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO29

DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA IDIOPÁTICA HIALINO-VASCULAR COM GRANULOMAS TIPO SARCÓIDE

Sofia Amado Durão; Joana Brioso Infante
(Hospital de Santa Maria)

Introdução: A Doença de Castleman é uma doença linfoproliferativa rara, categorizada segundo a presença de infecção pelo HHV-8 e envolvimento multicêntrico ou unicêntrico, associada a excesso de IL-6 em circulação.
Esta entidade pode ocorrer concomitantemente com outras patologias, nomeadamente sarcoidose, e os seus achados histopatológicos típicos apresentam *overlap* com outras doenças sistémicas.
Apresentamos um caso de Doença de Castleman invulgar, com diagnóstico histológico desafiante devido ao achado de granulomas de tipo sarcóide no seio marginal do gânglio, tipicamente associados a sarcoidose. Até à data, não foi descrita na literatura a coexistência destes dois achados na mesma amostra.

Métodos: Caso clínico.

Resultados: Mulher, 56 anos, com diagnóstico de siringomielia (C6-D1) há 1 ano, é internada no S. Hematologia por quadro de anemia microcítica hipocrómica e febre sem foco, associada a diminuição da força muscular distal dos 4 membros.Na investigação inicial da anemia, verificou-se ferropénia, procedendo-se a exames endoscópicos sem alterações valorizáveis. A doente manteve oscilação dos picos febris e parâmetros inflamatórios, sem agentes isolados ou resposta a antibioterapia.
Realizou TC de corpo na qual se detectaram múltiplas adenomegálias axilares, retroperitoneais, lombo-aórticas e mesentéricas. Realizada excisão de adenopatia axilar, que no exame anatomopatológico revelou acentuada proliferação vascular, folículos linfoides com centros germinativos atróficos, vasos que rodeiam e atingem o centro germinativo e expansão de células do manto, sugestivos de Doença de Castleman variante hialino-vascular. No seio marginal, observaram-se granulomas do tipo sarcóide. A pesquisa de HHV-8 na biópsia foi negativa. A imunofenotipagem do gânglio identificou uma população linfóide T, CD3+ (48,9%) e uma população CD19+ (47,9%), sem monoclonalidade B, avaliada por expressão de cadeias k e L de superfície. Dado que na literatura não existia referência de coexistência destes dois achados na mesma amostra, tornou-se imperativa a exclusão de sarcoidose, através de broncofibroscopia (LBA normal), fundoscopia ocular (sem evidência de granulomas) e doseamento de ECA (normal).

Adicionalmente, verificou-se elevação da IL-6 (232,1pg/ml, com valor de referência <17) e carga viral sérica de HHV-8 indetectável. Assumiu-se então diagnóstico de Doença de Castleman multicêntrica e idiopática com 2 de 3 critérios de doença activa, e a doente foi proposta para tratamento com anticorpo anti-IL6 (Siltuximab).

Discussão: Perante achados típicos de sarcoidose e doença de Castleman hialino-vascular no mesmo gânglio, foi obrigatório realizar exames invasivos e dispendiosos para estabelecimento do diagnóstico, dada a diferença de prognóstico e terapêutica entre estas duas patologias.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO30

EFECTIVIDADE DE PIXANTRONA NO TRATAMENTO DE TERCEIRA/QUARTA LINHA EM DOENTES COM LINFOMA NÃO-HODGKIN AGRESSIVO

Jorge Félix; Björn Vandewalle; Valeska Andreozzi; João Almeida; Nélia Silva; César Ferreira; Diana Ferreira
(Exigo Consultores)

Introdução: O linfoma não-Hodgkin (LNH) é a patologia do foro hemato-oncológico mais comum em Portugal. De acordo com o panorama terapêutico actual, 30% dos doentes com LNH necessitam de ser tratados com uma terceira ou quarta linha terapêutica. A pixantrona constitui a única monoterapia aprovada para tratamento destes doentes. O objectivo deste estudo foi avaliar a efectividade de pixantrona no tratamento de terceira/quarta linha do LNH de células B agressivos em Portugal.

Métodos: As estimativas de efectividade sobre a utilização de pixantrona foram obtidas por simulação (modelo de Markov) a partir dos dados de eficácia e segurança do ensaio clinico NCT000888350 (fase 3, multicêntrico, sem ocultação e aleatorizado). Este estudo comparou a utilização de pixantrona (n=70) como um regime da escolha do investigador (n=70; vinorrelbina, oxaliplatina, ifosfamida, etoposido, mitoxantrona ou gemcitabina). A sobrevivência livre de progressão (PFS) e a sobrevivência global (OS), num horizonte temporal superior ao do estudo NCT000888350, foram as medidas de efectividade consideradas, levando em conta o perfil de segurança do tratamento com pixantrona ou ifosfamida. A ifosfamida foi escolhida como comparador por ser uma das substâncias activas mais utilizadas em Portugal nestes doentes.

Resultados: Os valores de PFS e OS estimados para pixantrona e ifosfamida no tratamento de terceira/quarta linha de doentes com LNH de células B agressivos encontram-se na Tabela 1. Estima-se que o tratamento com pixantrona apresente uma PFS média superior em 6,5 meses à da ifosfamida. Para a OS, a diferença ao nível das médias é de 11,0 meses. Assim, estima-se que o tratamento com pixantrona, por comparação com ifosfamida, permita que ao fim de um, dois e três anos, estejam vivos mais 40,5%, 84,3% e 126,0% de doentes, respectivamente.

Conclusões: Face a ifosfamida, a utilização de pixantrona corresponde a um avanço no tratamento de doentes com LNH, apresentando taxas de sobrevivência superiores.

Tratamento	PFS		OS	
	mediana (IC95%), meses	média (IC95%), meses	mediana (IC95%), meses	média (IC95%), meses
Pixantrona	4,8 (3,8-6,3)	9,9 (7,2-14,5)	10,0 (7,1-14,4)	25,0 (15,3-39,5)
Ifosfamida	2,6 (1,9-3,5)	3,4 (2,6-4,6)	6,9 (3,4-13,6)	14,0 (6,0-39,0)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO31

INCIDÊNCIA DE SEGUNDAS NEOPLASIAS PRIMÁRIAS (SNPS) NUMA SÉRIE UNICÊNTRICA DE DOENTES COM LINFOMA FOLICULAR (LF)

Joana Lobato[1]; Susana Esteves[2]; Diana Viegas[1]; Rita Coutinho[1]; Maria Gomes da Silva[1]
(1- Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil; 2- Unidade de Investigação Clínica, Instituto Português de Oncologia de Lisboa, Francisco Gentil)

A sobrevivência dos doentes com LF tem aumentado nas últimas décadas e as estratégias de tratamento mudaram significativamente; consequentemente, os efeitos colaterais tardios da terapêutica são uma preocupação, nomeadamente o desenvolvimento de SNP. Existem poucos dados disponíveis sobre a incidência cumulativa de SNP nesta população.

Realizámos um estudo de coorte, retrospetivo e unicêntrico para avaliar a incidência cumulativa de SNP (icSNP) em todos os doentes com diagnóstico de LF entre 2001 e 2013 e compará-la com a da população geral. Investigámos ainda o impacto da estratégia terapêutica e especificamente da utilização de rituximab. A icSNP foi calculada pelo método de Kalbfleisch e Prentice (evento competitivo morte) e a comparação entre os grupos tratados (T+) e não tratados (T-) e que receberam (Ritux+) ou não (Ritux-) rituximab pelo teste de Gray. Para comparar a incidência de SNP nos doentes com LF e na população geral calculámos a razão de incidência padronizada-SIR (para o período de calendário, sexo e idade) usando como referência dados fornecidos pelo ROR-Sul. Considerámos SNP todas as neoplasias diagnosticadas histologicamente >1 ano após diagnóstico de LF.

Analisámos 450 doentes (57% homens, mediana de idade 59a). Com uma mediana de seguimento de 7 anos, 8% (37/450) tiveram pelo menos uma SNP (35 no grupo T+, 1 T- e 1 NA; 14 no grupo Ritux+ e 22 Ritux-). 50% SNP ocorreram entre o 2º e 5º ano após o diagnóstico de LF. 14/37 (38%) doentes faleceram em consequência das SNP. As SNP mais frequentes foram as da pele (48%), pulmão (8%), próstata (8%) e outras neoplasias hematológicas (8%). A icSNP na amostra global aos 5, 7.5 e 10 anos após diagnóstico de LF foi de 5.3%, 6.7% e 8.3%. Não houve diferença significativa na icSNP aos 5, 7.5 e 10 anos entre os grupos T- e T+ (2,9% vs. 5,2%; 2,9% vs. 6,7% e 2,9% vs. 8,4% respetivamente; p=0,415) e Ritux+ versus Ritux- (5,0% vs. 5,1%; 6,1% vs. 6,9% e 8,7% vs. 8,2% respetivamente; p=0,899). A incidência de SNP nesta série foi semelhante à da população geral (SIR=0,88; IC95%=0,65-1,16).

Na nossa série as estratégias terapêuticas e a utilização de rituximab não condicionaram um aumento da incidência de SNP. Metade destas ocorreram entre o 2º e 5º ano após o diagnóstico, possível consequência tardia da imunossupressão provocada pela terapêutica. Com as limitações inerentes a um estudo retrospetivo, estes resultados realçam a necessidade de estudos multicêntricos.

Os autores não têm conflitos de interesses a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO32
HEMÓLISE IMUNOLÓGICA NO DOENTE TRANSPLANTADO

Olga Santos; Ana Macêdo; Dialina Brilhante; Nuno Miranda
(IPOLFG, EPE)

Introdução: A anemia hemolítica imunológica (IHA) é uma das possíveis complicações do transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas (aloHSCT). É frequentemente refractária ao tratamento e está associada a uma elevada mortalidade. Existem três mecanismos possíveis: 1) anticorpos contra os antigénios eritrocitários ABO do dador, produzidos pelos linfócitos persistentes ou recorrentes do receptor; 2) anticorpos derivados dos linfócitos do dador contra os antigénios eritrocitários ABO do receptor; 3) anticorpos produzidos pelos plasmócitos do dador que provocam hemólise dos eritrócitos do dador, após o *engraftment*. A doença subjacente, os fármacos, nomeadamente, aqueles utilizados no regime de condicionamento e na imunossupressão, as infecções, a doença do enxerto-contra-hospedeiro e as doenças auto-imunes associadas influenciam o quadro clínico e laboratorial da IHA.

Objectivo: Conhecer a incidência, os factores de risco, o consumo de componentes sanguíneos e o *outcome* dos receptores de aloHSCT que desenvolveram IHA.

Material e Métodos: Foram analisados 298 doentes submetidos a aloHSCT, entre Janeiro de 2005 e Junho de 2015. Foram identificados 42 doentes, adultos e pediátricos, com teste de antiglobulina directo (TAD) positivo de novo após o aloHSCT. Destes doentes, 17, dos quais 6 pediátricos e 11 adultos, apresentavam anemia e marcadores bioquímicos de hemólise, nomeadamente, aumento da desidrogenase láctica sérica e da bilirrubina indirecta, haptoglobina diminuída ou esferócitos no esfregaço de sangue periférico. Os doentes foram caracterizados quanto ao diagnóstico, sexo, idade à data do transplante, fonte das células transplantadas, relação entre o dador e o doente, compatibilidade ABO e HLA, regime de condicionamento, terapêutica imunossupressora, consumo de concentrado eritrocitário, onset do TAD positivo, existência de doença do enxerto-contra-hospedeiro, quimerismo (% de dador) e *outcome*.

Conclusão: A análise retrospectiva dos 298 doentes, adultos e pediátricos, da nossa instituição, submetidos a aloHSCT revelou uma incidência de TAD positivo pós aloHSCT de 14%. Aqueles que apresentam TAD positivo pós aloHSCT associado a hemólise clínica ou bioquímica representam 5,7%. Os dados recolhidos mostram que o TAD positivo pós aloHSCT é detectado ainda que os doentes se encontrem sob terapêutica imunossupressora, surge mais frequentemente em doentes transplantados a partir de dadores não relacionados e associa-se a uma elevada mortalidade.

Os autores declaram ausência de conflito de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO33

UMA ABORDAGEM DE CONSENSO AO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA MIELOFIBROSE EM PORTUGAL

Lurdes Guerra[1]; Luis Francisco Araújo[2]; Ana Montalvão[3]; Blanca Polo[1]; Carlos Pinho Vaz[4]; Maria Céu Trindade[5]; Celina Afonso[6]; Ana Macedo[7]; Carlos Costa[8]; António Almeida[9]

(1- Hospital de Santa Maria (CHLN), Lisboa; 2- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3- ULSBA - Beja; 4- Instituto Português de Oncologia do Porto; 5- Hospital Garcia de Orta, Lisboa; 6- Hospital São Francisco Xavier (CHLO), Lisboa; 7- Centro Hospitalar do Algarve; 8- Novartis Farma, SA; 9- Instituto Português de Oncologia de Lisboa)

Introdução: A Mielofibrose (MF) é uma Neoplasia Mieloproliferativa caracterizada por esplenomegália, sintomas debilitantes como fadiga, emagrecimento, prurido e suores noturnos, e anomalias laboratoriais, como anemia, leucocitose/leucopenia, trombocitose/trombocitopenia. A sobrevivência varia entre menos de 24 meses e mais de 10 anos, de acordo com os fatores de prognóstico International Prognostic Scoring System (IPSS). Recentemente, foram revistos diversos aspetos desta doença (como a classificação diagnóstica, mutações de alto risco e estratégias de tratamento) que, estando dispersos por uma vasta literatura, tornaram relevante a organização de um grupo de consenso, onde hematologistas clínicos com práticas diversas reuniram e debateram a evidência que suporta a abordagem diagnóstica e terapêutica da Mielofibrose em Portugal.

Objetivo: Elaborar linhas orientadoras consensuais para diagnóstico, prognóstico e tratamento dos doentes com MF.

Métodos: Os dados de evidência clínica que suportam a abordagem de doentes com MF foram compilados por 9 hematologistas clínicos de 8 centros nacionais e discutidos em reuniões sequenciais. Os principais aspetos foram debatidos e procedeu-se à obtenção de consensos dentro do grupo.

Resultados: O diagnóstico definitivo é feito com base em aspetos da morfologia da medula óssea, recentemente revistos com o intuito de melhor definir estádios mais precoces de fibrose. Em adição aos fatores de prognóstico IPSS e IPSS-R, estão definidos sub-grupos de doentes com alto risco molecular e elevada probabilidade de progressão nos primeiros anos após o diagnóstico. A avaliação de sintomas deve ser uniformizada pelo uso de uma escala validada em língua portuguesa. As opções terapêuticas são limitadas e poucos doentes são elegíveis para transplante, que se mantém como a única terapêutica curativa. O Ruxolitinib é o inibidor JAK2 indicado para doentes com esplenomegália ou sintomas, tendo demonstrado benefício quando comparado com as restantes alternativas terapêuticas em termos de carga sintomática, progressão livre de doença e sobrevivência, não havendo uma clara relação entre o benefício clínico e o efeito modificador de doença. A terapêutica de suporte desempenha um importante papel na melhoria da qualidade de vida dos doentes.

Conclusões: O documento de consenso elaborado por um grupo representativo de hematologistas nacionais compila os principais aspetos orientadores da abordagem atual dos doentes com MF e constitui um documento de trabalho com utilidade clínica.

Alguns autrores declaram conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO34

IMPORTÂNCIA DA PUREZA DOS LINFÓCITOS T PARA A ANÁLISE DE QUIMERISMO PÓS ALOTRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS

Irina Clemente[1]; Monica Dias[2]; Ana Paula Gonçalo[2]; Carina Faria[2]; Diana Pinto[2]; Isabel Leal Barbosa[1]; Carlos Mendes[2]
(1- Grupo de Investigação Oncogenética do IPO Porto; 2- Serviço de Hematologia Laboratorial do IPO Porto)

A análise de quimerismo nas diferentes subpopulações leucocitárias aumenta a sensibilidade na monitorização dos doentes pós alotransplante, sobretudo a análise dos linfócitos T. O estudo do quimerismo nos linfócitos T poderá estar dependente da pureza das células isoladas.A avaliação da pureza pode ser realizada através de técnicas moleculares ou por citometria de fluxo. Recentemente foram desenvolvidos kits baseados em técnicas de biologia molecular, tal como o *Accumol's Non-T Genomic Detection,* que detecta a presença das células alvo (Linfócitos T - CD3+) e contaminantes (Monócitos - CD14+).
O objetivo do estudo foi comparar valores de pureza obtidos da população de CD3+, pelo kit *Accumol's* e por citometria de fluxo, relacionando as concentrações linfocitárias com a pureza dos CD3+ isolados.

Para a análise de quimerismo, os linfócitos T foram separados por meios imunomagnéticos, procedendo-se de seguida á extração de ADN. A amplificação dos marcadores moleculares foi realizada através da técnica de PCR multiplex, os fragmentos amplificados foram separados por electroforese capilar. A percentagem de quimerismo foi calculada através do *software Chimeris Monitor,* definiu-se quimerismo completo como a percentagem de ≥ 95% de células do dador e quimerismo misto como a percentagem de ≤ 95% de células do dador. A pureza foi avaliada por citometria de fluxo e pelo kit *Accumol´s*. Na avaliação da pureza por citometria de fluxo os anticorpos utilizados na marcação foram CD45+ e CD3+, para a análise dos resultados foi utilizado o *software Navios*. Para a avaliação da pureza com o kit *Accumol´s* foi realizado um PCR, com as amostras de ADN previamente extraídas para a análise de quimerismo, os fragmentos amplificados foram separados por electroforese capilar e os resultados foram analisados no *software GeneMapper*.

As amostras em estudo foram 30 sangues periféricos colhidos em tubos de EDTA, provenientes de doentes alotransplantados de progenitores hematopoiéticos. Comparando a mediana da pureza pela técnica de citometria de fluxo (98%) e pelo kit *Accumol's* (86%), sendo esta diferença estatisticamente significativa (p=0,003). As células CD3+ isoladas em 67% dos casos apresentaram purezas ≥90% com concentrações linfocitárias $\geq 0{,}5 \times 10^3/\mu L$. A mediana de células totais isoladas CD3+ foi de 505 células por µL. A partir de concentrações linfocitárias $\geq 0{,}5 \times 10^3/\mu L$ obtivemos contagens celulares de ≥500 células /µL em 53% destas amostras e em 47% dos casos as purezas foram ≥90%.

Este estudo permitiu concluir que mesmo com baixas contagens celulares é possível obter uma contagem absoluta de CD3+ significativa, assim como valores de pureza ≥90%.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO35

TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO EM RECAÍDA EM PORTUGAL: DESCRIÇÃO DA PRÁTICA CLÍNICA

Paulo Lúcio[1]; Celina Afonso[2]; Susana Carvalho[3]; Graça Esteves[4]; Catarina Geraldes[5]; Cristina Gonçalves[6]; Fernando Jacinto[7]; Cristina João[1]; Ana Macedo[8]; Mário Mariz[9]; Herlander Marques[10]; Ana Montalvão[11]; Fernanda Trigo[12]; Catarina Silva[13]; Patrícia Cruz[14]; Sebastian Gonzalez-McQuire[14]; Paul Schoen[14]; Gianina Scripcaru[14]; Fátima Bragança[14]

(1- Fundação Champalimaud; 2- Hospital São Francisco Xavier; 3- Instituto Português de Oncologia de Lisboa; 4- Hospital de Santa Maria; 5- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE; 6- Hospital Geral de Santo António, EPE; 7- Hospital Dr. Nélio Mendonça (Hospital Central do Funchal); 8- Centro Hospitalar do Algarve; Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior; 9- Instituto Português de Oncologia do Porto; 10- Hospital de Braga; 11- Hospital José Joaquim Fernandes - Beja; 12- Hospital São João; 13- Eurotrials, Consultores Científicos S.A; 14- Amgen)

Introdução: A introdução de novos agentes para o tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) modificou profundamente a sua história natural e o prognóstico destes doentes. É assim imprescindível que a comunidade médica nacional conheça os dados reais do tratamento do MM na prática clínica.

Objetivos: Caracterizar o perfil demográfico da população com MM em recaída e o seu tratamento na prática clínica, em Portugal.

Métodos: Foi realizado um painel de Delphi modificado entre 3 de Outubro e 14 de Dezembro de 2015. O painel incluiu 13 peritos em Hematologia de hospitais Portugueses com experiência no tratamento de doentes com MM. Os questionários incluíram a colheita de dados relacionados com a demografia dos doentes com MM, a sua distribuição de acordo com factores de prognóstico (faixa etária, risco citogenético, história de transplante de células estaminais hematopoiéticas e estadio ISS) e os tratamentos utilizados em cada linha de tratamento.

Resultados: Os doentes apresentam uma idade mediana de 68 anos e 57% são do sexo masculino. A sua distribuição de acordo com factores de prognóstico e linhas de tratamento é descrita na Tabela 1. O bortezomib é o agente mais utilizado em primeira linha (61% dos doentes), seguido de IMiDs (29%) e de combinações bortezomib-IMiD (10%). Os regimes com lenalidomida são os mais utilizados em 2ª e 3ª linhas. Relativamente aos doentes que fizeram regimes com bortezomib em 1ª linha, a maioria é tratada com lenalidomida (65%) em 2ª linha, 16% foram retratados com bortezomib em 2ª linha e 34% em 3ª linha. O tratamento de 2ª linha dos doentes com ISS III e alterações citogenéticas de alto risco é tendencialmente baseado em lenalidomida em detrimento do bortezomib. No entanto, esta tendência não é observada em linhas posteriores. As sequências de tratamento mais representativas em doentes submetidos a transplante em 1ª linha são: lenalidomida (54%) em 2ª linha, lenalidomida (40%) e bortezomib (43%) em 3ª linha e agentes alquilantes (41%) em 4ª linha. Em doentes sem transplante prévio, essas sequências são: lenalidomida (58%) em 2ª linha, lenalidomida (40%) e agentes alquilantes (37%) em 3ª linha e agentes alquilantes (46%) em 4ª linha.

A utilização de outros regimes em 2ª linha, para além dos que contenham lenalidomida e/ou bortezomib, é marginal (≤10%) e aumenta em linhas de tratamento mais avançadas.

Conclusões: Este painel de Delphi modificado permitiu caracterizar os doentes com MM em recaída e o seu tratamento em Portugal.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

Tabela 1 – Distribuição de doentes de acordo com factores de prognóstico relevantes e linhas de tratamento (2ª à 4ª linha).

	2ª linha	**3ª linha**	**4ª linha**
Faixa etária			
<65 anos	23%	24%	34%
≥65 anos	77%	76%	66%
Risco citogenético			
Normal	81%	77%	80%
Aumentado*	19%	23%	20%
História de transplante de células estaminais			
Com transplante	30%	39%	39%
Sem transplante	70%	61%	61%
Estadio ISS			
ISS I	30%	18%	18%
ISS II	27%	26%	26%
ISS III	43%	56%	56%

*O risco citogenético aumentado foi definido como translocações (4;14) ou (14;16), deleção 17p, ou alterações no cromossoma 1.
ISS, International Staging System.

Conflitos de interesse: Este projeto foi financiado pela Amgen Biofarmacêutica, Lda, tendo os autores com afiliação 1-12 recebendo honorários.

Alguns autores participaram em Advisory Boards e/ou receberam honorários como palestrantes/formadores de alguns representantes da indústria farmacêutica (PL: Celgene, Roche, Amgen, Janssen, Gilead, BMS; CA: Novartis e Amgen; GE; CG: Janssen, Celgene, Amgen e BMS; CG: Amgen, Gilead, Janssen, BMS; CJ: Celgene, Roche, Amgen, Janssen, Gilead, BMS; HM: Celgene, Amgen, Janssen; FT: Celgene e Jassen).

Os autores com afiliação 14 são empregados da Amgen.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO36

TRADUÇÃO E VALIDAÇÃO LINGUÍSTICA DA FERRAMENTA MPN10 PARA GRADUAÇÃO DE SINTOMAS EM DOENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS EM PORTUGAL

António Almeida[1]; Ana Macedo[2]; Celina Afonso[3]; Maria Céu Trindade[4]; Carlos Pinho Vaz[5]; Ana Montalvão[6]; Blanca Polo[7]; Luis Francisco Araújo[8]; Cristina F. Santos[7]; Carlos Costa[9]; Lurdes Guerra[7]
(1- Instituto Português de Oncologia de Lisboa; 2- Centro Hospitalar do Algarve; 3- Hospital de São Francisco Xavier (CHLO), Lisboa; 4- Hospital Garcia de Orta, Almada; 5- Instituto Português de Oncologia do Porto; 6- ULSBA, Beja; 7- Hospital de Santa Maria (CHLN), Lisboa; 8- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 9- Novartis Farma, SA)

Introdução: As Neoplasias Mieloproliferativas (MPNs) caraterizam-se por um conjunto de sintomas debilitantes decorrentes da esplenomegalia e da libertação de citoquinas, que incluem fadiga, saciedade precoce, prurido, febre e perda de peso. Estão descritas diversas ferramentas para avaliação destes sintomas, sendo que escala MPN10 é específica para estas patologias e é constituída por um questionário de aplicação rápida, com validade clínica demonstrada.

Objetivo: Desenvolver e validar uma versão portuguesa da escala de avaliação de sintomas MPN10.

Métodos: Após validação semântica de uma tradução portuguesa da escala MPN10 por um grupo de hematologistas independentes de 8 centros nacionais, foi efetuada a retro-tradução e aplicação do questionário a doentes com mielofibrose, policitemia vera e trombocitemia essencial, que responderam ao questionário com o mínimo de suporte. Foram recolhidos dados referentes à graduação de cada um dos itens em avaliação, dificuldades sentidas e a correspondência entre os resultados obtidos e a impressão clínica.

Resultados: O questionário traduzido e desambiguado foi aplicado a 19 doentes. A correspondência entre os resultados obtidos e a impressão clínica foi globalmente favorável e não foram reportadas dificuldades significativas. A distribuição das respostas está de acordo com as distribuições conhecidas, sendo a fadiga, a saciedade precoce, o prurido e a dor difusa os sintomas mais frequentes e graves.

Conclusão: A versão portuguesa da escala MPN10 constitui um instrumento validado para avaliação de sintomas que poderá ser aplicada para uma abordagem uniforme dos doentes nacionais com MPNs, tanto na prática clínica como para estudos multicêntricos.

Alguns autores declaram conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO37

FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE IMPACTO ECONÓMICO DO USO DE NILOTINIB EM PRIMEIRA LINHA: RESULTADOS NA ERA DA INTERRUPÇÃO TERAPÊUTICA.

Carlos Costa[1]; Daniel Viriato[1]; António Almeida[2]; Manuel Abecasis[2]
(1- Novartis Farma, SA; 2- Instituto Português de Oncologia de Lisboa)

Introdução: O Nilotinib é um inbidor tirosina cinase aprovado para doentes com Leucemia Mielóide Crónica (LMC), tanto em primeira linha como em linhas subsequentes. Apesar do seu perfil de eficácia favorável face a imatinib, os custos a longo prazo são ainda um importante fator a ser considerado, o que poderá ser mitigado perante a possibilidade de interromper o tratamento em doentes com respostas moleculares profundas mantidas.

Objetivo: Modelar os custos estratégias terapêuticas desenhadas com a intenção de atingir critérios remissão livre de tratamento (TFR) em doentes com LMC.

Métodos: Foi criado um modelo para avaliar quantos doentes tratados com imatinib ou nilotinib seriam elegíveis para interromper tratamento após atingimento de uma reposta molecular profunda. Os dados de eficácia e as taxas de descontinuação foram obtidos dos ensaios ENESTnd e ENEST1st e os dados de TFR forma obtidos dos estudos STIM, EUROSKI, ENESTFreedom e ENESTop. Foram testados diversos cenários de paragem com períodos de tratamento simulados entre 3 e 6 anos de duração. Os custos foram calculados para os resultados relevantes de cada estratégia.

Resultados: Após exclusão dos doentes que descontinuam tratamento devido a intolerância ou falência, as taxas de MR4.0 e MR4.5 após 2 anos de tratamento são, respetivamente, 11,39% e 6,0% para imatinib e 44,66% e 31,2% para Nilotinib. Utilizando como base o desenho dos estudos EUROSKI, Twister e ENESTFreedom – em que os doentes são elegíveis para interrupção terapêutica após pelo menos 3 anos de tratamento, com pelo menos 1 ano de resposta molecular profunda – calcula-se que a probabilidade de interrupção terapêutica com sucesso aos 3 anos é de 24,4% para doentes tratados com Nilotinib e de 5,5% para doentes tratados com Imatinib. Assumindo que as taxas de interrupção com sucesso se mantêm estáveis, o modelo demonstra que, apesar da acumulação de doentes com repostas moleculares profundas, a probabilidade de manter TFR é duas vezes superior em doentes tratados com Nilotinib. Foram testados diversos cenários de custos. Num contexto de descida em 30% do preço de imatinib, os custos mensais de tratamento tornam-se mais baixos para nilotinib em 3,5 anos se for efetuada interrupção terapêutica aos 3 anos de tratamento.

Conclusão: Numa era em que a TFR se afirma como um objetivo seguro, o nilotinib pode ser uma alternativa eficiente em termos de custos, num horizonte temporal inferior a 4 anos. Além da poupança significativa decorrente da interrupção do tratamento, deverão ser considerados ganhos significativos ao nível da qualidade de vida dos doentes.

Alguns autores declaram conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO38

PESQUISA DE MUTAÇÕES NO GENE ASXL1 NUM GRUPO DE DOENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA DE NOVO

Sónia Matos[1]; Hélia Guerreiro[1]; Sandra C. Matos[1]; Sónia Santos[1]; Blanca Polo[2]; Carlos Martins[2]; Lurdes Guerra[2]; João Raposo[2]
(1- GenoMed - Diagnósticos de Medicina Molecular, SA; 2- Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula do Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte)

Introdução: Mielofibrose Primária (MFP), neoplasia mieloproliferativa Ph- (NMP Ph-) caracterizada por fibrose medular, hematopoiese extramedular, citopénias, redução da qualidade de vida e risco de transformação leucémica. O diagnóstico molecular inclui pesquisa de mutações nos genes *JAK2*, *CALR* e *MPL*, mas mutações noutros genes têm sido identificadas. Doentes sem mutações *JAK2*, *CALR* ou *MPL*, designados Triplo Negativo, têm sido descritos como apresentando prognóstico desfavorável. A estratificação de risco é feita actualmente com base no Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS)-plus, baseado em variáveis clínicas e citogenéticas. Mutações nos genes *CALR* e *ASXL1*, descritas com significado prognóstico, favorável e desfavorável, respectivamente e independente do risco DIPSS-plus. Recentemente, foi descrito sinergismo prognóstico entre mutações em *CALR* e *ASXL1*, definindo-se assim risco molecular e propondo-se a revisão do DIPSS-plus. Com base nestes dados, o tratamento dos doentes com MFP poderá melhorar, através do uso de moléculas administradas actualmente apenas em casos restritos ou até novas moléculas.

Objectivo: Pesquisar mutações no gene *ASXL1* em doentes com MFP *de novo*, com ou sem mutação *JAK2* e *CALR*.

Material e Métodos: Foram estudados 9 doentes (3 mulheres, 6 homens) com MFP *de novo* (Fevereiro 2015 – Julho 2016), idade mediana 60 anos (53 – 88). Diagnóstico de MFP estabelecido de acordo com critérios OMS (2008). Avaliação risco ao diagnóstico com IPSS (2 baixo risco, 4 int-1 e 3 int-2), recentemente DIPSS-plus (2 baixo risco, 4 int-1 e 3 int-2).
Mutação *JAK2* V617F pesquisada por PCR ARMS. Mutações nos genes *CALR* (exão 9) e *ASXL1* (exão 13, anteriormente 12) identificadas por sequenciação directa.

Resultados: Mutação *JAK2* V617F detectada em 6 doentes (6/9; 66,6%) e 3 doentes com mutação no gene *CALR*.
Dos 9 doentes estudados, 3 apresentaram mutação em *ASXL1* (33,3%) e 7 apresentaram, pelo menos, um dos 4 polimorfismos detectados (rs4911231, rs2295764, rs2295763 e rs62206933). Apenas 1 doente não apresentou qualquer alteração no gene *ASXL1*. Nenhum doente *CALR* positivo apresentou mutação *ASXL1*.

Conclusões: Frequência de mutações encontrada em *ASXL1* (33,3%) está de acordo com o descrito (20 – 40%), tal como presença de, pelo menos, um polimorfismo (77,7%).
Os 3 doentes com mutação em *ASXL1*, classificados de baixo risco ou Int-1 IPSS e DIPSS-plus, classificam-se de alto risco, com base no estado mutacional *CALR* e *ASXL1*, podendo beneficiar de novas estratégias terapêuticas.
Apesar do reduzido número de doentes estudado, pesquisa de mutações em *ASXL1*, conjuntamente com identificação do estado mutacional dos genes *JAK2*, *CALR* e *MPL*, revelou–se importante na estratificação de risco de doentes com MFP.

Conflito de interesses: LG, participação em Advisor Boards da Novartis. Os restantes autores não têm conflito de interesses a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO39

ALL-REZ BFM90 NA RECIDIVA DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA – EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Fátima Oliveira[1]; Ana Vitor Silva[2]; Patrícia Silva[3]; Dulcineia Pereira[3]; Cláudia Moreira[3]; Sérgio Chacim[3]; Ana Espírito-Santo[3]; Nelson Domingues[3]; Ilídia Moreira[3]; Ângelo Martins[3]; Luísa Viterbo[3]; Isabel Oliveira[3]; José Mário Mariz[3]
(1- Serviço de Hematologia Clínica do Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, EPE; 2- Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE; 3- Serviço de Onco-Hematologia do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE)

Introdução: O tratamento da recidiva da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) continua a ser um desafio, tanto em crianças como em adultos. A utilização de protocolos pediátricos no tratamento destes doentes, nomeadamente nos adultos jovens, tem sido uma prática comum baseada no benefício prognóstico obtido na população pediátrica.

Objetivos: Avaliação do impacto do tratamento com o protocolo ALL-REZ BFM90*[1] em adultos com recidiva da LLA.

Material e métodos: Estudo retrospetivo de doentes com recidiva da LLA tratados com o protocolo ALL-REZ BFM90 entre 01/outubro/2009 e 31/agosto/2015 (n=14). Realizada a análise descritiva dos referidos casos através da consulta dos processos clínicos.

Resultados: Dos catorze doentes, onze foram incluídos para avaliação, dois excluídos após suspensão precoce da terapêutica por alteração do fenótipo e um excluído por ausência de informação disponível. Dos doentes analisados, oito eram do sexo masculino e três do sexo feminino, com uma mediana de idades na recidiva de 44 anos (18-63). Nove doentes apresentavam LLA, um leucemia aguda (LA) indiferenciada e outro LA mista (T-mielóide). A recidiva foi muito precoce em quatro e tardia em sete destes doentes. O protocolo ALL-REZ BFM90 foi realizado em 2ª linha terapêutica em oito doentes e a mediana de ciclos efetuados foi de 2 (1-5). A taxa de resposta global obtida foi de 72,7% com uma sobrevivência livre de progressão mediana de 10 meses (2-46). A mediana de idades na recidiva no grupo da resposta completa (RC) com doença residual mínima negativa (DRM-) (n=4) foi de 21 anos (18-34), no grupo da RC com doença residual mínima positiva (DRM+) (n=4) foi de 45 anos (30-63) e no grupo sem resposta (n=3) foi de 59 anos (56-62). A sobrevivência livre de progressão no grupo da DRM- foi de 13 meses (6-46) e no grupo da DRM+ foi de 6 meses (2-11). Os motivos que levaram à suspensão terapêutica foram: toxicidade (54,5%), progressão (18,2%), realização de transplante de progenitores hematopoiéticos (18,2%) e óbito (9,1%). Os eventos adversos grau 3/4 observados foram: neutropenia febril (83,4%), infeção (83,4%), toxicidade hepática (66,7%), dor abdominal (36,4%), mucosite (33,3%) e anafilaxia (16,7%).

Conclusão: A experiência do nosso centro revelou que, embora com algum perfil de toxicidade, o protocolo ALL-REZ BFM90 é um regime exequível no tratamento da recidiva da LLA.

Sem conflitos de interesses a declarar.

*[1] *Long-Term Outcome in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia After Time-Point and Site-of-Relapse Stratification and Intensified Short-Course Multidrug Chemotherapy:Results of Trial ALL-REZ BFM90*;JCO 2010:28

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO40
SEGUNDAS NEOPLASIAS EM DOENTES COM LINFOMA DE HODGKIN

Ana Luísa Pinto; Diana Mota; Mónica Santos; Raquel Guilherme; José Pedro Carda; Marília Gomes; Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: As segundas neoplasias constituem uma das principais causas de morbimortalidade nos doentes com linfoma de Hodgkin (LH) que apresentam longa sobrevivência. As estratégias terapêuticas utilizadas têm sido implicadas no aumento do risco de desenvolvimento de segundas neoplasias, nomeadamente de síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mielóide aguda (LMA), linfoma não Hodgkin e neoplasias não hematológicas. Os doentes tratados com quimioterapia e radioterapia apresentam maior risco do que aqueles submetidos apenas a quimioterapia. Com a introdução do protocolo ABVD verificou-se um decréscimo da incidência de segundas neoplasias.

Objetivo: Caracterizar a presença de segundas neoplasias e as variáveis relacionadas com o seu aparecimento numa população de doentes com LH clássico (LHc).

Material e Métodos: Análise retrospetiva dos doentes com LHc diagnosticados entre 1990-2015 na nossa instituição (n=355), seguidos durante um período mediano de 8 anos [9 dias - 26 anos], dos quais se selecionaram os doentes com segundas neoplasias.

Resultados: Foram identificados 20 doentes com segundas neoplasias (5.6%), 14 do sexo masculino, com idade mediana de 42 anos [32-73] à data do segundo diagnóstico. A mediana de tempo até ao diagnóstico da segunda neoplasia foi de 10 anos [9 meses - 23 anos]. As neoplasias identificadas foram: linfoma não Hodgkin B difuso de células grandes, n=4; LMA, n=3; SMD, n=2; carcinoma da bexiga, n=2; adenocarcinoma gástrico, n=2; adenocarcinoma pancreático, n=1; carcinoma epidermóide da orofaringe, n=1; carcinoma ductal invasivo da mama, n=1; tumor de células de Leydig do testículo, n=1; sarcoma cerebral, n=1; tumor neuroendócrino, n=1; carcinoma papilar da tiróide, n=1; carcinoma espinocelular n=1. Num doente verificaram-se duas neoplasias. Onze doentes receberam terapêutica combinada (quimioterapia e radioterapia) e 9 apenas quimioterapia. Dos que realizaram apenas quimioterapia a maioria (n=7) foi previamente tratada com agentes alquilantes, tendo os restantes realizado ABVD (n=2). Dos 11 doentes com neoplasias não hematológicas, a maioria recebeu terapêutica combinada (n=7). Todos os doentes com LMA ou SMD secundárias foram previamente tratados com agentes alquilantes ou inibidores da topoisomerase II. Onze doentes faleceram (10 na sequência de neoplasia e 1 com SMD por complicação infeciosa). Cinco doentes não realizaram terapêutica para a segunda neoplasia.

Conclusão: Neste subgrupo de doentes com LHc, a maioria foi tratada com terapêutica combinada e com protocolos contendo agentes alquilantes, o que sugere que estas estratégias terapêuticas podem conduzir a um maior risco de desenvolvimento de segundas neoplasias. O seguimento a longo-prazo é mandatório, permitindo o reconhecimento e intervenção terapêutica precoces por forma a prolongar a sobrevivência.

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO41
LINFOMAS NÃO-HODGKIN E PARAPROTEINEMIA IGM – CASUÍSTICA DO SERVIÇO

Sérgio Azevedo; João Lobo; Ana M Pires; Carla Azevedo; Gabriela Martins; Nelson Domingues; Dulcineia Pereira; Cláudia Moreira; Sérgio Chacim; Ana Espírito Santo; Isabel Oliveira; Ângelo Martins; Ilídia Moreira; Luísa Viterbo; Mário Mariz
(Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.)

Introdução: O pico monoclonal é um marcador de algumas neoplasias hematológicas. Embora a paraproteinemia IgM seja um achado frequente nos doentes com Macroglobulinemia de Waldenström/Linfoma linfoplasmocítico (MW/LPL), pode estar presente num espetro variado de outros tipos de linfoma.

Objetivo: Caracterização clínico-patológica e análise de sobrevivência da população de doentes com Linfoma não-Hodgkin (LNH) e pico monoclonal IgM.

Material E Métodos: Análise retrospetiva do conjunto de doentes com LNH com pico monoclonal IgM (caracterizado por Eletroforese de proteínas séricas e Imunofixação) em seguimento na Instituição entre Janeiro/2010 e Dezembro/2015. Os dados foram obtidos da Imunologia Humoral, Registo Anatomo-patológico e Registo Oncológico. Revisão de processos clínicos e análise estatística utilizando o SPSS v.22.

Resultados: Identificaram-se 79 doentes, com uma mediana de idades de 74 anos (mínimo:47, máximo:79), predomínio sexo masculino (54.4%). A avaliação de comorbilidades (escala CIRS-G) revelou um score total mediano de 5 (0-10) e um índice de gravidade mediano de 1.5 (0-2.33).

Ao diagnóstico 62 doentes (78.5%) apresentavam invasão medular, 35.4% (n=28) apresentavam doença ganglionar e 16.5% (n=13) apresentavam organomegalias. Os diagnósticos mais frequentes foram a MW/LPL (79.7%), Linfoma da zona marginal do tipo esplénico (6.3%), Linfoma difuso de grandes células B (3.8%) e Leucemia linfocítica crónica (3.8%). A maioria (43%) dos doentes apresentava ECOG 0 ao diagnóstico. Como manifestação inicial, 20 doentes (25.3%) apresentaram sintomas constitucionais, 12 (15.2%) apresentaram sintomas de hiperviscosidade (epistáxis, cefaleias e eventos vasculares cerebrais agudos), dois doentes (2.5%) apresentaram neuropatia periférica. O valor de IgM sérico mediano foi de 24.77g/L (4.49-116). O valor do pico monoclonal mediano foi de 14.5g/L (0.9-50).

Quarenta e três doentes (54.4%) ficaram em vigilância após o diagnóstico, com tempo mediano de 49 meses (9-146). Destes, 13 realizaram quimioterapia (QT) ao longo do seguimento. No total, 47 doentes (59%) realizaram QT. O tratamento de 1ª linha mais frequentemente realizado foi o Clorambucil (53%) seguido do protocolo R-DC (Rituximab/Dexametasona/Ciclofosfamida) em 12.8% dos doentes.

O tempo mediano de seguimento foi de 53 meses (2-245). Nos doentes que realizaram QT, a taxa de resposta objetiva (resposta parcial+resposta completa) foi de 72.3%. O benefício clínico (resposta parcial+resposta completa+doença estável) foi de 93.6%. A sobrevivência global foi de 69.9%, aos 5 anos. Ocorreram 29 óbitos, 26 em relação com a doença hematológica.

Conclusão: Os dados apresentados confirmam o bom prognóstico deste subgrupo de doentes, com evolução crónica e indolente. Os dados são consistentes com a literatura publicada.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO42

LEUCEMIAS LINFOCÍTICAS AGUDAS CROMOSSOMA PHILADELPHIA POSITIVA, CASUÍSTICA DE UM SERVIÇO

Ana Vitor Silva[1]; Fátima Oliveira[2]; Cláudia Moreira[1]; Isabel Oliveira[1]; Dulcineia Pereira[1]; Sérgio Chacim[1]; Nelson Domingues[1]; Ana Espírito Santo[1]; Ângelo Martins[1]; Ilídia Moreira[1]; Luísa Viterbo[1]; José Mário Mariz[1]
(1-Instituto Português de Oncologia Porto; 2- Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada)

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) está associada a elevadas taxas de remissão clínica mas também a altas taxas de recidiva. O gene BCR-ABL presente em 20-30% dos casos, representa um critério de alto risco, conferindo mau prognóstico a este grupo de doentes. Sempre que possível estes doentes são propostos para alotransplante de medula óssea (AloTMO) após remissão completa. Os inibidores da tirosina cinase contribuíram para a melhoria das taxas de resposta e sobrevivência deste grupo.

Objectivos: Caracterização da população com diagnóstico de LLA Ph+. Avaliação da sobrevivência global e sobrevivência livre de doença.

Métodos: Análise retrospetiva dos processos de doentes com diagnóstico de LLA Ph+ no período de 1999-2015. Estimativa da sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de doença (SLD) pelo método de Kaplan Meier.

Resultados: Foram identificados 29 doentes, 15 (52%) do sexo masculino, com uma mediana de idade de 50 anos (mín-máx 16-71), sendo que 19 (65,5%) tinham idade inferior a 55 anos e apenas 4 (13,8%) tinham idade igual ou superior a 65 anos. À apresentação 8 doentes (37,6%) tinham leucócitos>30000x10^6/l, 5 doentes (17,2%) apresentavam ECOG superior a 1 e 25 doentes (86,2%) tinham LDH elevada (235-1448 U/L). Apenas 2 doentes (6,9%) apresentavam invasão do sistema nervoso central. A proteína p190 estava presente em 17 doentes (58,6%). Os esquemas de tratamento mais utilizados foram: HCVAD + Imatinib (n= 16;55,2%), HCVAD (n=5; 17,2%) e Vincristina+Dexametasona+Imatinib (n=5; 17,2%). 44,8% dos doentes completaram o número de ciclos previstos, os restantes não completaram por persistência de doença residual mínima (DRM) ou toxicidade inaceitável. Na avaliação de resposta após o primeiro ciclo de indução houve resposta citológica completa em 25 doentes (86,2%). Em 4 doentes (16%) observou-se também resposta molecular, sendo que em 10 (40%) se verificou persistência de DRM. Dez doentes (34,5%) efetuaram AloTMO em primeira linha. Houve recidiva da doença em 14 doentes (56%) e verificaram-se 21 óbitos (72,4%), sendo que 3 doentes (10,3%) morreram por complicações relacionadas com o AloTMO. A SG mediana obtida foi de 22,6 meses (IC 95% 15,1-30,1) e a SLD mediana foi de 17,1 meses (IC 95% 9,3-24,9). A taxa de SG aos 5 anos foi de 31,9 %. Verificou-se um benefício na associação do imatinib ao esquema HCVAD (taxa de sobrevivência global aos 2 anos 61.4% versus 40%), com uma diferença estatisticamente significativa ($p<0.05$).

Conclusão: Os resultados obtidos na nossa amostra estão de acordo com a literatura, com a limitação do pequeno tamanho da amostra e do facto de se tratar de um estudo retrospetivo. Sempre que possível, estes doentes devem ser incluídos em ensaios clínicos randomizados.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO43

USO DOS ANÁLOGOS DA TROMBOPOIETINA EM HEMATOLOGIA-EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO

Marta Gomes; Maria Jose Teles; Maria Fatima Ferreira; Jose Eduardo Guimaraes
(Centro Hospitalar de Sao Joao)

Introdução: Os análogos da trombopoietina (TRA),romiplostim e eltrombopag,estão indicados como tratamento das trombocitopenias imunes (PTI) persistentes,crónicas e refractárias aos tratamentos de 1ªlinha (corticoterapia e/ou imunoglobulinas) nos adultos;o eltrombopag foi aprovado em Abril 2016 para uso em crianças≥1 ano.
Ambos podem ser usados antes da esplenectomia, protelando ou até evitando cirurgia. O eltrombopag também está indicado em adultos com aplasia medular(AM) adquirida,severa e refractária a terapêuticas imunossupressoras.

Objectivo: Avaliar resposta (definida por plaquetas>50.000/ul) nos doentes que efectuaram TRA num Hospital Central.

Material e Métodos: Análise retrospectiva dos registos clínicos de 39 doentes. Critérios de inclusão: PTI refractárias às terapêuticas de 1ªlinha e AM aquiridas refractárias a tratamentos imunossupressores prévios e não elegíveis para alotransplante. Analisaram-se características demográficas, resposta aos TRA nos doentes com/sem esplenectomia,evolução clínica e efeitos laterais.

Resultados: Foram avaliados 39 doentes, 35 PTI e 4 AM; 12(30.8%) sexo masculino e 27(69.2%) sexo feminino. Mediana de idades ao diagnóstico: PTI 35 e AM 65 anos.

Todos fizeram tratamentos de 1ªlinha e,nos casos de AM, também ciclosporina e soro antilinfocítico. Nas PTI, 16(41.0%) fizeram romiplostim e 30(76.9%) eltrombopag. Dos primeiros, 12(75.0%) obtiveram resposta (1 mesmo após suspensão) e 4(25.0%) sem resposta. 11 doentes mudaram para Eltrombopag, 4 pela ausência de resposta e 7 pela comodidade de administração oral. Dos segundos, 22(73.3%) obtiveram resposta (3 mesmo após suspensão), 6(20.0%) sem resposta (3 são VIH+) e 2(6.7%) ainda em avaliação.Quatro doentes, 2 em cada grupo,fizeram TRA como ponte para esplenectomia.Cinco iniciaram eltrombopag em idade pediátrica (11–17 anos). Os efeitos laterais foram mais significativos no grupo sob eltrombopag. Dos esplenectomizados (19 doentes), a taxa de resposta aos TRA foi semelhante para ambos,só 3 não responderam (16.0%). Nos não esplenectomizados (16 doentes),5 não responderam (31.2%).

Nas 4 AM nenhum teve resposta aos tratamentos prévios e 3 responderam ao eltrombopag na dose de 50mg/dia.O 4ºdoente efectuou 150mg/dia com resposta das 3 linhagens. Nenhum apresentou efeitos secundários.

Conclusão: A taxa de resposta neste pequeno estudo foi 75% para romiplostim e 73% para eltrombopag, mantendo-se nalguns doentes após suspensão,conforme literatura. Confirmou-se bom perfil de tolerância/toxicidade. A resposta aos TRA nos esplenectomizados foi superior à dos não esplenectomizados.

Os TRA são alternativas promissoras aos tratamentos actualmente preconizados nestas patologias, embora segurança/benefício a longo prazo se encontrem por definir.

Autores declaram que não têm conflito de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO44

LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T GAMA/DELTA CD4+, COM APRESENTAÇÃO CLÍNICA NA FORMA DE SÍNDROME DE SEZARY.

J Caldas[1]; M Lima[2]; S Fonseca[2]; T Costa[1]; F Costa[1]; I Poças[3]
(1- Serviço Hematologia, Hospital Capuchos-CHLC; 2- Laboratório de Citometria, Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto; 3- 1Serviço Hematologia, Hospital Capuchos-CHLC)

Introdução: A Síndrome de Sézary (SS) é uma variante rara de linfoma cutâneo que tem um comportamento clínico agressivo e que se manifesta por eritrodermia, prurido, adenopatias e presença de células de Sézary (CS) no sangue periférico. As CS são geralmente linfócitos T (LT) alfa/beta+ CD4+, maduros, de memória, Th2, com tropismo para a pele. Os linfomas de células T gama/delta são geralmente linfomas extraganglionares, de células T citotóxicas, CD4-CD8-/+; na classificação OMS 2016, alguns estão individualizados como entidades (por ex. Linfoma hepatoesplénico e linfoma cutâneo primário de células T gama/delta e outros são incluídos nos linfomas de células T periféricas, "NOS".

Objectivos: Descrever um caso excepcionalmente raro de linfoma cutâneo de células T gama/delta CD4+, de memória, não citotóxicas que se apresentou na forma SS.

Caso clínico: Homem, 61 anos, raça caucasiana, com lesões maculo-papulares eritematosas, generalizadas, com um mês de evolução, acompanhadas de prurido intenso, resistente ao tratamento com anti-histamínicos. Referia perda de peso de cerca de 10Kg em três meses e sudorese profusa desde há três semanas. Ao exame tinha, para além das lesões cutâneas, pequenas adenomegalias cervicais, sem hepatomegália ou esplenomegália. Apresentava leucocitose ($16x10^9$/L) com linfocitose ($7x10^9$/L), hemoglobina 13,3 g/L, plaquetas $189x10^9$/L, aumento da DHL (322 U/L). As serologias para os vírus da hepatite B e C e para os vírus da imunodeficiência humana (HIV1-2) foram negativas. Morfologicamente, algumas das células linfóides tinham tamanho médio, núcleo irregular e cerebriforme, conforme observado nas CS. Por citometria de fluxo foi evidenciada uma população monoclonal de linfócitos T gama/delta com características fenotípicas anormais: CD3+fraco, CD4+ muito fraco, CD5+ forte, CD7+ fraco e heterogéneo em parte das células; CD26, CD27, CD28, CD45RO, CD197 (CCR7) positivos; sem expressão de moléculas associadas a células citotóxicas (CD11b, CD11c, CD16, CD56, CD57, CD94, CD158a, CD158e1) e de proteínas dos grânulos citotóxicos (TIA1, granzima B e perforina). Estas células representavam 99% dos LT gama/delta, 87% dos LT, 78% dos linfócitos e 43% dos leucócitos. A biopsia da medula óssea evidenciou um infiltrado linfóide nodular de pequenos linfócitos T. O doente tinha já iniciado corticoterapia em baixa dose com ligeira melhoria do prurido, tendo feito quimioterapia com CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisolona), encontrando-se a aguardar avaliação de resposta.

Conclusão: tanto quanto é do nosso conhecimento, para além do caso aqui apresentado, só existe um caso de SS de LT gama/delta CD4+ descrito na literatura (Bauer 2012).

(Sem conflitos de interesse)

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO45

AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL EM 73 DOENTES COM SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO (SHUA) - A MAIS-VALIA DO ESTUDO MOLECULAR POR "NEXT-GENERATION SEQUENCING" (NGS)

Patricia Martinho[1]; Teresa Fidalgo[1]; Catarina silva pinto[1]; Ana Cristina Oliveira[1]; Margarida Coucelo[1]; Ana Catarina Oliveira[1]; Rafael Del Orbe[2]; Ramon Salvado[3]; M. Letícia Ribeiro[1]
(1- Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC); 2- Instituto de Investigación Sanitaria BioCruces. Barakaldo, Bizkaia.; 3- Serviço de Sangue e Medicina Transfusional do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC))

Introdução: O Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa) é uma patologia complexa e rara, que se caracteriza por microangiopatia trombótica, lesão renal aguda e ausência de *Shiga toxina* como fator desencadeante. O SHUa está associado a dois tipos de alterações em vários genes do sistema do complemento: mutações que causam perda de função nas proteínas reguladoras do Complemento (CFH, CFI, MCP e THBD); mutações que causam ganho de função nas proteínas ativadoras, CFB e C3. Os haplótipos nos genes *CFH* e *MCP* (HR), assim como,deleções nos genes homólogos *CFHR1/3/4* com prevalência >1% na população em geral foram considerados de risco para SHUa. Pela sua complexidade/número de genes envolvidos o estudo molecular desta patologia é muito dispendioso. Atualmente, a metodologia NGS, sendo mais económica e mais rápida, tem permitido elucidar a fisiopatologia de muitos casos clínicos de SHUa.

Objectivo: Estudo dos genes do complemento e *ADAMTS13* em 73 doentes com suspeita de SHUa.

Material e Métodos: Estudámos 28 doentes do nosso Centro Hospitalar e 45 de outros hospitais: 53 adultos (33F e 20M); 20 crianças (12F e 8M); Mediana=35 anos (3M-75A). Este estudo envolveu 2 metodologias: i) De 2012-2015 efetuou-se o estudo de 7 genes do complemento (*CFH*, *CFI*, *MCP*, *C3*, *CFB*, *THBD, DGKE)* por sequenciação Sanger (n=33 doentes); ii) Desde Março 2015 usamos uma plataforma NGS (PGM, Ion Torrent) com um painel personalizado de genes que inclui os já estudados e mais 4 (*CFHR1*, *CFHR3*, *CFHR4, ADAMTS13*), (n=40 doentes). As variantes detetadas por NGS foram confirmadas por Sanger. De acordo com *guidelines* internacionais, as variantes foram analisadas em 5 programas *in silico*: se "*deleterious*" em menos de 3 (score<3), consideraram-se variantes benignas (VB), se score≥3, variantes patogénicas (VP). As variantes não referenciadas nas bases de dados internacionais (HGMD,FH-aHUS, ExAC,1000genomes) foram consideradas "novas".

Resultados: Encontramos 46 variantes distintas (89% *missense*, 9% *splicing*, 2% *indel*), 24 são VP (10 novas) e 22 VB (2 novas). As VP identificaram-se em vários genes, a maioria no *CFH* (38%) seguindo-se o *C3* (25%), *CFI* (17%) e *MCP* (8%) (Tabela1). Não se identificaram variantes no *ADAMTS13.* Os HR do *CFH e MCP* foram encontrados em 71% doentes, e a deleção *CFHR-3/CFHR1* (Del) em 38%.
As alterações identificadas nas 73 amostras permitiram formar 4 grupos de doentes: i)28 doentes com VP + (VB e/ou HR e/ou Del); ii) 14 doentes com VB + (HR e/ou Del); iii) 23 doentes apenas com HR e/ou Del; e iv) 8 doentes sem alterações nos genes estudados.

Discussão/Conclusão: A abordagem por NGS mostrou ser uma mais-valia – permitiu-nos em menos tempo estudar mais doentes e, em cada um deles, obter um maior número de dados. Em 64 doentes (88%) foram encontradas variantes nos vários genes do painel que confirmaram a etiologia multigénica e complexa do SHUa. A classificação de patogénica/benigna das múltiplas variantes encontradas foi crucial para a análise de resultados, permitindo uma estratificação de severidade de modo a garantir uma correlação genótipo-fenótipo. Esta informação é essencial, sobretudo quando a rapidez de resposta é importante para o estabelecimento de estratégias terapêuticas e elucidação prognóstica.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO46

O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL COMO FATOR DE IMPACTO NA SOBREVIVÊNCIA DE DOENTES COM LINFOMA DE HODGKIN

Diana Mota; Ana Luísa Pinto; Mónica Santos; Raquel Guilherme; José Pedro Carda; Marília Gomes; Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A obesidade é considerada um dos principais fatores de risco modificáveis para múltiplas neoplasias. No linfoma de Hodgkin (LH) a relação entre o índice de massa corporal (IMC) e a sobrevivência permanece controversa. Em algumas séries de doentes com LH tratados com quimioterapia, o baixo peso parece ser associado a pior prognóstico, podendo relacionar-se com subtratamento destes quando comparado com doentes com IMC superior.

Objetivo: Avaliar o IMC como fator de prognóstico e o seu impacto na sobrevivência global (SG) e sobrevivência livre de progressão (SLP) nos doentes com LH clássico (LHc).

Material e Métodos: Num estudo unicêntrico realizou-se uma análise retrospetiva de 320 doentes com LHc (idade >18 anos) diagnosticados entre 1991-2015. Em 257 doentes obteve-se o valor de IMC que permitiu a estratificação em grupos segundo a classificação do estado nutricional da OMS. Através de um modelo de risco proporcional de Cox foram estimados os valores de *hazard ratio* (HR) e intervalos de confiança (IC) de 95% ajustados para fatores modeladores do impacto na sobrevivência (estádio de Ann Arbor, sintomas B, doença *bulky*, esquemas terapêuticos em 1ªlinha).

Resultados: Foram incluídos 257 doentes; 55.6% sexo masculino; idade mediana de 31 anos [18-80]. Ao diagnóstico 41.2% dos doentes apresentava estádio III/IV de Ann Arbor, 54.5% sintomas B e 26.1% doença *bulky*. A terapêutica realizada foi: ABVD em 64.6% (n=166); MOPP/ABVD em 13.2% (n=34); BEACOPP em 9.7% (n=25); MOPP/MOPP-*like* em 5.1% (n=13); outros esquemas em 5.4% (n=14) e radioterapia em 1.9% (n=5). Os doentes foram categorizados em: baixo peso [IMC<18.5], n=12 (4.7%); normal [18.5-24.9], n=161 (62.6%); excesso peso [25-29.9], n=65 (25.3%); obesidade [IMC ≥ 30], n=19 (7.4%). Com uma mediana de seguimento de 95 meses (1-316meses) a SG e a SLP aos 10 anos foi inferior nos doentes de baixo peso quando comparada com os restantes (55.6% *vs* 84.8%, p=0.017 e 46.3% *vs* 75.4%, p=0.032, respetivamente). Na análise multivariada, os doentes com baixo peso apresentaram menor SG (HR 3.84; IC 95% 1.46-10.10; p=0.006) e SLP (HR 2.65; IC 95% 1.12-6.34; p=0.027) do que os doentes com IMC≥18.5 quando controlados para os fatores modeladores supramencionados.

Conclusão: Os nossos resultados sugerem que o baixo peso ao diagnóstico parece ter impacto prognóstico negativo na SG e SLP dos doentes com LHc. Atualmente ainda não se conhece o mecanismo subjacente à associação entre o IMC e a sobrevivência. Acreditamos que estudos prospetivos possam ser importantes para a clarificação do papel do IMC nestes doentes.

Todos os autores declaram ausência de conflito de interesses.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO47

IDENTIFYING METABOLIC ALTERATIONS IN MULTIDRUG RESISTANT CANCER CELLS AND THEIR INTERCELLULAR TRANSFER MEDIATED BY EXTRACELLULAR VESICLES

Vanessa Lopes-Rodrigues[1]; Alessio Di Luca[2]; Justyna Mleczko[3]; Paula Meleady[2]; Michael Henry[2]; Milica Pesic[4]; Diana Cabreera[3]; Sebastiaan van Liempd[3]; Raquel T. Lima[1]; Robert O'Connor[2]; J. M. Falcon-Perez[3]; M. Helena Vasconcelos[1]
(1- IPATIMUP/i3S; 2- NICB - National Institute for Cellular Biotechnology; 3- Metabolomics Unit, CIC bioGUNE, CIBERehd; 4- Institute for Biological Research "Sinisa Stankovic", University of Belgrade)

Multidrug resistance (MDR) is a serious impediment to cancer treatment. The overexpression of drug efflux pumps such as P-glycoprotein (P-gp) plays a significant role in MDR in many cancers, such as in chronic myeloid leukemia (CML) and in non-small cell lung cancer (NSCLC). Indeed, it has been reported that treatment of CML and NSCLC patients with anticancer drugs results in the induction of P-gp expression and consequently in MDR.
Recent studies have shown that targeting cellular metabolism may sensitize MDR cells to some drugs. In addition, it is known that some metabolic alterations may affect the shedding and cargo of extracellular vesicles (EVs) released by cancer cells. Therefore, this study aimed to: i) identify metabolic alterations in P-gp overexpressing cancer cells, that could be related to the MDR phenotype and, ii) verify if those metabolic alterations are transferred by EVs, from MDR cells to drug-sensitive cells.
With this purpose, MDR and their sensitive counterpart cell lines from CML and from NSCLC were used. Proteins from the cells were studied by proteomic analysis and Western blot. Cellular Metabolism was analyzed by measuring ROS and GSH levels and by performing a semi-quantitative analysis of the metabolites of the methionine/S-adenosylmethionine pathway. In addition, an extracellular flux analyzer was used, to compare metabolic profiles in cells treated with or without specific inhibitors (dichloroacetate, a pentose phosphate pathway inhibitor and verapamil, an inhibitor of P-gp function) and after incubation with EVs.
Our results showed that MDR (P-gp overexpressing) cells have a different metabolic profile from their drug-sensitive counterparts, presenting a decrease in the pentose phosphate pathway and in the oxidative phosphorylation rate; an increase in glutathione metabolism and in glycolysis; and alterations in the methionine/S-adenosylmethionine pathway. Moreover, EVs from MDR cells are capable of causing a metabolic switch in drug-sensitive cells (towards the one observed in the MDR cells).
The present study further increases the knowledge of metabolic alterations in leukemic and NSCLC MDR cells and the role of EVs in the intercellular transfer of this metabolic phenotype.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO48

TROMBOCITOPENIA IMUNE EM IDADE PEDIÁTRICA: ABORDAGEM TERAPÊUTICA E UTILIZAÇÃO PIONEIRA DO ELTROMBOPAG

Raquel Bragança; Mayara Nogueira; Ana Maia; Maria José Teles; Maria Fatima Ferreira
(Centro Hospitalar de Sao Joao)

Introdução e Objectivos: A trombocitopenia imune (PTI) em idade pediátrica é uma patologia maioritariamente benigna e autolimitada. A decisão de tratar deve ser individualizada, considerando não só a contagem plaquetária, mas principalmente o risco de hemorragia *major* e impacto na qualidade de vida. As opções de primeira linha incluem corticóides, imunoglobulina endovenosa polivalente e também anti-D nos doentes Rh+ e não esplenectomizados. Como segunda linha, destacam-se a esplenectomia e agentes imunomoduladores, como o rituximab. Os novos fármacos agonistas do receptor da trombopoietina (AR-TPO), eltrombopag e romiplostim, podem ser utilizados em adultos com PTI persistentes, crónicas ou refractárias, protelando ou até evitando a esplenectomia. Desde Abril de 2016, o eltrombopag foi aprovado também para uso pediátrico. Pretendeu-se rever a abordagem terapêutica efectuada nos casos de PTI em idade pediátrica, nos últimos 8 anos, num Hospital Terciário.

Metodologia: Análise retrospectiva de 54 crianças com diagnóstico de PTI que realizaram terapêutica, desde 1 Janeiro de 2008 até 31 de Julho de 2016. Analisaram-se características demográficas, analíticas, tratamentos efectuados e respectivas respostas e evolução clínica apresentada.

Resultados: Dos casos analisados, 72,2% (n=39) apresentaram PTI com duração inferior a 3 meses, 9,3% (n=5) entre 3 e 12 meses e 18,5% (n=10) evoluíram cronicamente. Não se registaram casos de hemorragia grave. A resposta (definida por contagem de plaquetas >50.000/µL) foi alcançada em 83.6%. Nove doentes (16%) realizaram terapêutica de segunda linha: 1 realizou esplenectomia com remissão completa até à data, 5 efectuaram rituximab (3 em remissão completa até à data e 2 sem resposta), e desde Maio de 2016, 3 iniciaram eltrombopag, com resposta e sem efeitos colaterais relevantes até ao momento. No primeiro doente pediátrico que fez tratamento com este fármaco, o valor de plaquetas mantém-se >150.000/µL, 50 dias após a suspensão.

Conclusões: Na nossa casuística, as taxas de evolução para a cronicidade estão de acordo com os dados da literatura. Foi possível evitar a esplenectomia em quase todos os doentes crónicos e refractários. Os AR-TPO são alternativas promissoras aos tratamentos actualmente preconizados, embora questões como a segurança ou o benefício a longo prazo se encontrem por definir.

Os autores declaram que não têm conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO49

LEUCEMIA HAIRY CELL CLÁSSICA E VARIANTE: PREVALÊNCIA E IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS DA MUTAÇÃO V600E NO GENE BRAF.

Bruno Miguel Ferreira Loureiro; Dulcineia Pereira; Susana Bizarro; Nuno Cerveira; Cláudia Moreira; Sérgio Chacim; Nélson Domingues; Ana Espirito-Santo; Isabel Oliveira; Ilídia Moreira; Luisa Viterbo; Cecília Correia; Lurdes Torres; Susana Lisboa; Carlos Plameira; Maria Emília Sousa; Inês Godinho; Gabriela Martins; Ângelo Martins; José Mário Mariz
(IPO-Porto)

Introdução: A leucemia *Hairy Cell* (HCL) é um distúrbio linfoproliferativo associado a citopenias, esplenomegalia e infiltração medular por linfócitos anormais com projeções citoplasmáticas. Variantes da doença (vHCL) foram identificadas com base no seu imunofenótipo, sendo habitualmente CD25- e CD123- contrariamente à forma clássica (cHCL). Estas formas associam-se habitualmente a pior prognóstico[1]. Estudos recentes demonstraram que a cHCL associa-se frequentemente a mutações do gene BRAF e que a mutação V600E parece ter um importante papel na patogénese da doença. Esta mutação não foi documentada na vHCL, sugerindo a existência de vias alternativas na leucemogénese[2]. Devido à raridade da HCL e suas variantes, obter informação prognóstica relativamente à mutação BRAF e tipo de HCL constitui um desafio.

Objetivos: Avaliar a prevalência e o impacto prognóstico do estado mutacional BRAF e das formas de vHCL relativamente à taxa de remissão completa (RC), sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida global (SG) de doentes com HCL.
Métodos: Foi feita uma análise retrospetiva de 18 doentes com HCL diagnosticados e tratados no nosso centro entre 1993 e 2016. A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *SPSS statistics*.

Resultados: Quinze dos doentes (83.3%) são do sexo masculino e a idade mediana é 57A [39-72]. Apenas 4 casos revelarem tratar-se de formas variantes (22.2%). A mutação V600E no gene BRAF foi detetada em 57.1% dos casos cHCL e em nenhum caso de vHCL. Todos os doentes avaliados foram tratados com Cladribina. No grupo com cHCL a taxa de RC foi 62.5% nos casos com BRAF mutado e 83.3% nos doentes sem mutação (p=0.58). Todos os casos de cHCL com ausência da mutação V600E estavam vivos sem evidência de doença aos 5A após a terapêutica. Pelo contrário apenas 75% dos casos com a mutação BRAF permaneceram livres de doença no mesmo período, e o pior resultado foi documentado nos casos variantes (66.7% SLR aos 5A). Apesar desta tendência as diferenças na SLR não são estatisticamente significativas (p=0.35).

Conclusões: Apesar de não ser possível extrapolar os nossos resultados por restrições de tamanho amostral, constatamos que a mutação V600E poderá ter impacto prognóstico no que diz respeito à SLR após tratamento de indução com Cladribina. Os raros casos de vHCL mostraram os piores resultados neste âmbito. O *status* mutacional BRAF poderá ser importante para definir uma estratégia terapêutica adaptada na cHCL. Mais estudos imunogenéticos são necessários para caracterizar as formas de vHCL.
Desclarações de conflito de interesse: nada a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO50

ASSOCIAÇÃO DE TRISSOMIA 4 E DE DOUBLE MINUTE CHROMOSOMES (DMIN) NUM CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Pedro Bettencourt Medeiros[1]; Nélia Manguele[1]; Maria José Soares[2]; Maria Luís Amorim[2]; Cláudia Santos[2]; Aida Barbosa[2]; Jorge Cancela Pires[1]; Paula Gomes[1]; José Eduardo Guimarães[1]
(1- Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar de São João; 2- Laboratório de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar de São João)

Introdução: Os *double minute chromosomes* (dmin) são fragmentos de cromatina que consistem em genes amplificados em localização extra-cromossómica, mais frequentes em neoplasias sólidas, Nas neoplasias hematológicas, são encontrados primariamente em leucemias mieloides agudas (LMA) e associados a amplificação do oncogene *MYC* ou, menos frequentemente, do factor de transcrição *MLL*. A associação entre trissomia do cromossoma 4 e dmin é uma alteração citogenética rara nas LMA, podendo estar associada a doença mais agressiva e a pior prognóstico.

Caso clínico: Mulher de 49 anos, ECOG 0, sem co-morbilidades relevantes, com clínica de astenia com cerca de 2 semanas de evolução, enviada para avaliação por Hematologia Clínica após documentação de anemia, trombocitopenia e leucocitose com observação de blastos no sangue periférico. À admissão, Hb 8,8 g/dl (com volume corpuscular médio de 99,6 fL) após transfusão de 2 unidades de glóbulos vermelhos, leucócitos totais de $31{,}26 \times 10^9$/L com neutrófilos de $2{,}19 \times 10^9$ e plaquetas de 22×10^9/L, com observação de 67,5% de blastos circulantes. Estudo bioquímico a mostrar desidrogenase do lactato de 471 U/L, sem alterações da função renal ou da enzimologia hepática. Estudo de coagulação sem alterações relevantes. Observação de lâminas após aspirado medular documentou contagem de 56% blastos mieloides, com morfologia sugestiva de leucemia mieloide aguda tipo M2 FAB. A linhagem mielóide foi confirmada por imunofenotipagem da medula óssea. O estudo citogenético realizado mostrou cariótipo 47,XX,+4,dmin[3]/46,XX,dmin[17] (correspondendo as metafases com trissomia do 4 e dmin a 15% do total observado), confirmando-se a relação entre a existência de dmin e a amplificação do *MYC* por técnicas de FISH. A pesquisa de mutações em *NPM1* e *FLT3* foi negativa. Com base nesta informação, e atendendo ao excelente estado geral da doente e à ausência de co-morbilidades, foi tomada a decisão de iniciar terapêutica de indução, segundo o protocolo AML-12 EORTC, com alta dose de citarabina.

Discussão/conclusões: A amplificação do *MYC* nas LMA, particularmente na forma de dmin, é uma ocorrência rara e não totalmente esclarecida. A sua associação com a trissomia do 4 encontra-se descrita na literatura como podendo estar relacionada a doença mais agressiva e com pior prognóstico, o que levou à opção terapêutica tomada nesta doente. A avaliação da resposta ao tratamento e o *follow-up* deste caso serão essenciais no melhor entendimento do significado clínico desta alteração citogenética.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO51

POTENCIAL TERAPÊUTICO DO SIROLIMUS E DA METFORMINA EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Joana Fernandes[1]; Ana Cristina Gonçalves[2]; Raquel Alves[2]; Joana Jorge[3]; Ana Bela Sarmento-Ribeiro[4]
(1- Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); 2- Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); Centro de investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – CIMAGO, FMUC; CNC.IBILI, Universidade de Coimbra; 3- Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); Centro de investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – CIMAGO, FMUC; 4- Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC);CIMAGO, FMUC; CNC.IBILI, Universidade de Coimbra; Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC))

A Leucemia Linfoblástica Aguda de células B (LLA-B) é a neoplasia hematológica mais frequente em crianças, caracterizando-se pelo bloqueio da diferenciação e proliferação celular desregulada. Uma das vias de sinalização alteradas nas células de LLA é a via PI3K/AKT/mTOR (*phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin*), podendo a desregulação da autofagia contribuir para o desenvolvimento deste tipo de leucemias. Por outro lado, o processo autofágico pode ser desencadeado por vários estímulos incluindo a inibição do mTOR ou a ativação da AMPK (*AMP-activated protein kinase*).

Deste modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar o potencial terapêutico de um inibidor do mTOR (Sirolimus) e de um ativador da AMPK (Metformina), em monoterapia e em combinação terapêutica, num modelo *in vitro* de LLA-B.

Para tal utilizamos a linha celular KOPN-8, que foi incubada na ausência e na presença de concentrações crescentes de Sirolimus (250 nM a 15 µM) e de Metformina (1 mM a 7,5 mM), em monoterapia e em associação. Os fármacos foram administrados em toma única e/ou fracionada. Os efeitos citotóxicos e citostáticos foram determinados pelo teste de exclusão do azul de tripano. A morte celular foi avaliada por microscopia ótica (coloração May-Grünwald-Giemsa) e por Citometria de Fluxo (CF), através da dupla marcação com Anexina V e Iodeto de Propídeo (IP). Foi também avaliado por CF a activação de caspases, o potencial de membrana mitocondrial, o ciclo celular e a expressão de LC3B (como marcador de autofagia). Foi efetuada a análise estatística adequada considerando-se um nível de significância de 95% ($p<0,05$).

Os resultados mostraram que o Sirolimus e a Metformina reduzem a viabilidade e a proliferação celular de forma dependente do tempo, da dose e do esquema de administração. O IC_{50} do Sirolimus observado após 72h de exposição foi de 7,5 µM e o da Metformina de 2,5 mM a 5 mM. Além disso, a administração diária de 250 nM de Sirolimus mostrou-se mais eficaz na redução da viabilidade celular que a mesma concentração administrada em toma única. Estes fármacos induziram morte celular por apoptose com ativação de caspases associada à despolarização da membrana e aumento da expressão de LC3B (indicando ativação da autofagia). Por outro lado, o Sirolimus induz efeito citostático com bloqueio na fase G_0/G_1. A combinação da dose mais baixa de cada um dos compostos não mostrou efeito sinérgico.

Os nossos resultados sugerem o potencial terapêutico do Sirolimus e da Metformina na LLA em monoterapia. Contudo será necessário testar novos esquemas de associação e aprofundar mecanismos moleculares subjacentes.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 1

18 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO52

SATIVEX NA DOENÇA DE ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO CRÓNICA- EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Bruno Mesquita[1]; Gisela Ferreira[2]; Lucia Lopes Corral[3]; Monica Cabrero[3]; Dolores Caballero[3]; Ana A. Martin[3]
(1- Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto-Douro; 2- Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3- Complejo Asistencial Universitario de Salamanca)

Introdução: A Doença de Enxerto contra Hospedeiro (DECH) representa um desafio terapêutico no tratamento dos doentes alotransplantados. O potencial terapêutico dos canabinóides na DECH foi descrito pela primeira vez por *R. Pandey, et al (2011),* e na DECH aguda por *M. Yeshurun, et al (2015)*.
O seu uso terapêutico nos sintomas espásticos da Esclerose Múltipla é reconhecido pela EMA, sendo reportado em artigos como o de *F. Patti, et al (2016)*, levantando a hipótese da sua utilidade terapêutica nos sintomas esclerodérmicos e de rigidez no contexto de DECH crónica (DECHc).

Objectivo: Caraterizar uma grupo de doentes com DECHc tratado com Sativex®

Doentes e métodos: Análise retrospectiva de uma série de doentes com DECH crónica, tratados com Sativex® entre 10-02-2015 e 01-09-2016. Critérios de resposta: Progressão (PR) - agravamento DECH de um órgão em >25% ou necessidade de inicio de outro fármaco; Resposta Parcial (RP): melhoria em um órgão atingido > 50%, sem agravamento de outros; Resposta Completa (RC): resolução de todos os sinais e sintomas reversíveis, Doença Estável (DçE) – melhoria em um órgão inferior a RP, sem PR.

Resultados: Grupo de 16 doentes, ratio sexo 1:1. Diagnóstico inicial: Leucemia Aguda/Linfoma Linfoblástico n=7, LMC n=2, Mielofibrose n=1, LH n=1, LNH n=2. Transplantados entre 2005-2015, idade mediana 53anos (16-67), DE n=11 e DNE n=5 (compatibilidade 9/10 n=1), e como regime de acondicionamento: MBA n=5 e NMBA n=11.
Intervalo mediano entre transplante e diagnóstico de DEVHc 11meses (5,1-40,2), entre o diagnóstico de DECHc e início de Sativex® 23meses (9,1-105,3), com mediana de 4 linhas terapêuticas prévias (2-9).
Houve 10 doentes iniciaram Sativex em 2016. À data de início a DECHc era extensa em todos, sendo severa n=5 e moderada n=11. Follow-up mediano por 213dias (76-561).

Os sistemas afectados eram: pele n=15, componente esclerodérmico n=13, digestivo n=2, pulmonar n=7, hepático n=4,ocular n=8, oral n=9, genital n=2, muscular/fáscias n= 7. O principal motivo para o início foi a afectação esclerodérmica/ostemuscular n=13 ou pulmonar n=3.

Como terapêuticas concomitantes: Tratamento tópico cutâneo/oral n=11, ocular n=10, pulmonar n= 7, Sirólimus n=8, Tacrólimus n=3, Corticoide oral n=9, Fotoaférese n=4, Ruxolitinib n=2, Imatinib n=1, Células mesenquimais n=1.
Dose média de 3puff/dia (2-5), bem tolerada: 2 suspensões por má tolerância. Tempo mediano de tratamento de 156dias (45-561). existindo 11 doentes ainda sob tratamento.

A maioria das respostas ocorreu nos primeiros 30dias, com uma mediana de 106dias (0-450). A avaliação feita após 30dias de terapêutica com Sativex® mostrou: 2RC, 10RP, 3DçE e 1 PR; após 100 dias (14/16) mostrou: 6PR, 1RC, 7RP e após 1ano (6/16) mostrou 5PR, existindo apenas 1RP mantida.

Conclusão: O uso de Sativex parece ser um tratamento efectivo em doentes com DECHc, principalmente nos que tem características esclerodérmicas e pulmonar, com uma taxa de resposta global de 75% (12/16), sendo o principal problema a progressão a longo prazo (padrão semelhante na Esclerose Múltipla).

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO53

ANEMIA DE BLACKFAN-DIAMOND: A EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO

Maria João Mendes; Tabita Magalhães Maia; Rita Damas; Alexandra Pereira; Janet Pereira; Elizabete Cunha; Luís Relvas; Ana Catarina Oliveira; Celeste Bento; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A Anemia de Blackfan-Diamond (DBA) define-se como uma aplasia eritróide hereditária rara, decorrente da maior susceptibilidade à apoptose dos precursores eritróides. Clínica e geneticamente heterogénea, a maioria dos casos é diagnosticada antes do 1º ano de vida (forma "clássica") pela evidência de anemia macrocítica, reticulocitopenia e hipoplasia eritróide, podendo associar-se malformações congénitas músculo-esqueléticas, genito-urinárias e cardíacas e maior incidência de neoplasias. As formas "não-clássicas" são diagnosticadas acima do ano de idade, podem cursar apenas com malformações sem anemia ou com macrocitose isolada.
Em metade dos casos ocorrem mutações envolvendo genes que codificam proteínas ribossomais, embora a associação de mutações envolvendo o gene GATA1 tenham levantado a hipótese de que a DBA é mais que uma ribossomopatia.
A corticoterapia permanece como tratamento de escolha, em 80% dos casos com boa resposta inicial e, em geral, com necessidade de doses de manutenção baixas. Podem ocorrer casos de "remissão". Os doentes dependentes de transfusão, refractários aos corticóides, têm indicação para alo-transplante de medula óssea (alo-TMO).

Material e Métodos: Análise retrospectiva de 8 casos de DBA no que respeita às características clínico-laboratoriais ao diagnóstico, pesquisa de mutações em genes associados a DBA, e resposta à corticoterapia.

Casos Clínicos: Apresentamos 8 casos de DBA cujas características clínico-laboratoriais estão resumidas na Tabela 1. O diagnóstico foi estabelecido antes do 1º ano em 4 doentes, na idade adulta em 3 e 1 na adolescência, todos com anemia e reticulocitopenia, excepto um caso (estudo familiar apenas com reticulocitopenia). Todos tinham HbF normal. Dois casos foram diagnosticados a partir de estudos familiares. Quatro doentes tinham malformações músculo-esqueléticas, sendo a baixa estatura a mais frequente. Apenas foram encontradas mutações em genes associados a DBA nos casos não-clássicos (RPL5 em dois e RPS19 nos outros dois casos).
O tempo médio de follow-up é de 19,4 anos (mín=2;máx=40). Apenas os doentes com a forma "clássica" necessitaram de iniciar corticoterapia por anemia grave transfusão-dependente, sendo que 2 casos foram refractários, 1 mantém-se corticodependente, e em 1 caso foi possível a suspensão pela estabilidade hematológica. Um dos doentes refractários foi submetido a alo-TMO e está bem. Os casos "não-clássicos" mantêm-se estáveis.

Discussão/Conclusão: Os casos apresentados ilustram a heterogeneidade clínica/genotípica da DBA. Tal como esperado com base na literatura, foram encontradas mutações em 50% dos doentes, curiosamente nos doentes com a forma "não-clássica". Apenas 50% apresentam alterações fenotípicas sugestivas de DBA, o que é importante salientar já que temos que manter a suspeita diagnóstica na ausência destas. A nossa experiência demonstra a variabilidade de resposta ao tratamento com corticóides, sendo que um dos casos teve uma remissão espontânea mantida. Tratando-se de uma doença com penetrância variável, o estudo dos familiares directos de doentes com mutações identificadas é fundamental pela necessidade de vigilância clínica e para a selecção de dadores para o alo-transplante.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

	Idade (Dg)	Alterações hematológicas	Alterações músculo-esqueléticas	Hemograma	Mielograma	ADAe	Pesquisa de mutações em genes associados a DBA	Resposta ao Tratamento
1	4M	Anemia	Ausentes	Hb 5g/dL VGM 109fL Retics<1%	-	1.6 (ctr 0.7)	Negativa	Remissão após corticoterapia desde os 11 anos
2	2M	Anemia	Ausentes	Hb 6.1g/dL VGM 100.5fL Retics 1%	Hipoplasia eritróide severa	2.9 (ctr 1.0)	Negativa	Corticodependente
3	2M	Anemia	Baixa estatura	Hb 1.9g/dL VGM 106fL	Hipoplasia eritróide severa	-	Negativa	Refractária aos corticóides/alo-TMO aos 12 anos
4	2M	Anemia	Baixa estatura Epicantus	Hb 5.6g/dL VGM 80fL Retics 0.2%	Hipoplasia eritróide severa	-	Negativa	Refractária aos corticóides /dependência transfusional
5	12A	Anemia	Baixa estatura Hipoplasia do polegar Braquidactilia 3º,4º e 5º dedos dos pés Úvula bífida, fenda palatina	Hb 9.9g/dL VGM 81fL Retics 1%	Hipoplasia eritróide Megaloblastose e diseritropoese	2.4 (ctr 2.8)	RPL5: HTZ mutação c.169_172 delAACA	Estável sem tratamento
6	32A	Anemia	Baixa estatura	Hb 11.8 VGM 93fL Retics 2%	-	2.1 (ctr 2.8)	RPL5: HTZ mutação c.169_172 delAACA	Estável sem tratamento
7	26A	Anemia	Ausentes	Hb 10.9g/dL VGM 87fL Retics<1%	-	1.4 (ctr 0.7)	RPS19: HTZ mutação c.356+18G>C	Estável sem tratamento
8	63A	Ausentes	Ausentes	Hb 14.3g/dL VGM 87.8fL Retics 1%	-	1.5 (ctr 0.6)	RPS19: HTZ mutação c.356+18G>C	Estável sem tratamento

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO54

BLASTOS CUPLIKE NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÕES FLT3 E NPM1. ENTIDADE MORFOLÓGICA RELEVANTE?

Margarida Fevereiro; Carolina Midões Correia; Marta Prata; Isabel Poças; Alexandra Lourenço; Susana Costa Santos; Patrícia Ribeiro
(H.Capuchos-CHLC)

Uma parte das leucemias mieloides agudas (LMA) tem núcleos *cuplike*, característica em que o núcleo tem 25% ou mais da área total invaginada. As LMA com mais de 10% de blastos com núcleos cuplike, especialmente as de morfologia graunlocítica (antigas M1 e M2) ou monocítica (antigas M4 e M5) associam-se frequentemente a mutações *FLT3-ITD*, *NPM1* ou ambas, que são marcadores independentes de prognóstico.

Material e Métodos: Revimos os casos de novas LMA diagnosticadas entre Janeiro/2014 e Dezembro/2015 no nosso serviço, com o objectivo de avaliar se a presença de blastos *cuplike* tem valor preditivo no reconhecimento das LMA associadas à mutação *FLT3-ITD* e/ou *NPM1*, e se existe alguma associação com outras características relevantes para a classificação ou prognóstico, como o cariótipo e a hiperleucocitose. Foram analisados retrospectivamente os esfregaços de medula óssea corados por May-Grunwald-Giemsa de 128 doentes.

Resultados: Dos 128 novos casos de LMA diagnosticados, 18 (14%) tinham morfologia *cuplike*. Destas, a grande maioria (83%) tinham pelo menos uma das duas mutações: 10 tinham ambas, 4 NPM1 isolado e 1 FLT3 isolado. Verifica-se assim que das LMA *cuplike* com pelo menos uma das duas mutações, 73% tinham a mutação *FLT3-ITD* (associada ou não à presença da mutação *NPM1*) que confere prognóstico desfavorável. No grupo controlo (101 BCL negativo), 56% não tinha nenhuma das mutações e só 16% tinha uma ou ambas as mutações. Das LMA com blastos *cuplike*, 78% eram hiperleucocitárias e 44% apresentavam cariotipo normal, o que está de acordo com o publicado na literatura.

Discussão: A presença de blastos *cuplike* demonstrou-se preditiva da existência de mutações de valor prognóstico reconhecido. A morfologia *cuplike* parece também estar associada à hiperleucocitose, outro factor com influência negativa no prognóstico. Em conclusão, as LMA com blastos *cuplike* representam um subtipo morfológico distinto, pouco frequente mas muitas vezes associado à presença da mutação *FLT3-ITD* e *NPM1,* e que poderia ser utilizada para direccionar o estudo molecular dos casos de LMA.

(sem conflitos de interesse a declarar)

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO55

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA) EM DOENTES COM IDADE LIMITE: TRATAMENTO INTENSIVO OU CUIDADOS DE SUPORTE?

Bruno Miguel Ferreira Loureiro; Dulcineia Pereira; Cláudia Moreira; Sérgio Chacim; Nélson Domingues; Ana Espirito-Santo; Isabel Oliveira; Ilídia Moreira; Luisa Viterbo; Cecília Correia; Susana Lisboa; Lurdes Torres; Susana Bizarro; Nuno Cerveira; Ângelo Martins; José Mário Mariz
(IPO-Porto)

Introdução: A idade mediana de diagnóstico da LMA é 65A. Muitos doentes não têm condições biológicas para tratamento intensivo tornando a abordagem terapêutica difícil e controversa. Apesar disso a idade cronológica não deve ser considerada o único fator para decisão já que muitos doentes têm índice de comorbilidades compatível com terapia intensiva. Como exemplo, o esquema "7+3" com Mitoxantrona mostrou ser eficaz eficaz com baixo perfil de toxicidade em idades superiores a 60A. Há evidência de que doentes idosos beneficiam de quimioterapia intensiva face a tratamento paliativo. Assim sendo, será que a toxicidade relacionada com o tratamento intensivo impede o seu uso numa população com idade limite?

Objetivos: Comparar a taxa de remissão completa (CR), sobrevida livre de recidiva (SLR) e sobrevida global (SG) em doentes com 65-75A sujeitos a tratamento intensivo ou cuidados de suporte. Avaliar as causas de morte (relacionadas ou não com o tratamento).

Métodos: Realizamos uma análise retrospetiva de 66 doentes com LMA não promielocítica diagnosticados e tratados no nosso centro entre 1998 e 2016. A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *SPSS statistics*.

Resultados: Dos 66 doentes incluídos, 33 são do sexo feminino (50%) e a idade mediana foi de 68A [66-75]. Doentes que receberam tratamento intensivo (Mitoxantrona+Citarabina, Idarrubicina+Citarabina, entre outros menos frequentes) (n=48) e alcançaram RC (n=24) mostraram SLR média de 12 meses, com 34% de SLR aos 5A. 35.7% dos doentes realizaram 1 consolidação com citarabina. A SG média dos doentes submetidos a tratamento intensivo foi 4M comparativamente a <1M nos casos que receberam tratamento de suporte ($p<0.01$). Aos 5A a SG foi de 14.3% e 0%, respetivamente. Os doentes vivos aos 5 anos persistiram sem evidência de doença. Na análise multivariada apenas o tipo de tratamento mostrou ter impacto no resultado ($p=0.01$), em ambos os grupos. O impacto do ECOG e risco citogenético na SG observado no grupo que recebeu tratamento intensivo perdeu-se na análise multivariada. As causas de morte entre os doentes tratados com quimioterapia intensiva relacionaram-se com a LMA em 42.4% dos casos.

Conclusões: Parece haver benefício na intensificação do tratamento na população estudada independentemente do ECOG e risco citogenético da LMA. Alguns doentes que alcançaram RC experienciaram sobrevidas prolongadas sem evidência de doença. O efeito da toxicidade associada à terapêutica parece ter sido compensado pelo efeito na SG.

Desclarações de conflito de interesse: nada a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO56
E OS RETICULÓCITOS?

Maria João Mendes; Rita Damas; Janet Pereira; Luís Relvas; Elizabete Cunha; Ana Catarina Oliveira; Celeste Bento; Tabita Magalhães Maia; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: Dada a multiplicidade etiológica das anemias, a sua correcta orientação diagnóstica obriga à correlação dos dados clínicos com os laboratoriais, nomeadamente os índices eritrocitários, a observação do esfregaço de sangue periférico (ESP), bem como a avaliação do número de reticulócitos e a sua relação com o grau de anemia. As anemias reticulocitopénicas resultam de uma deficiente produção dos eritrócitos na medula, decorrente de inúmeras causas, desde adquiridas, como défices vitamínicos, infecção e inflamação crónicas, doenças auto-imunes, neoplasias sólidas e, mais raramente, causas congénitas, como os síndromes de falência medular (SFm).

Objectivo: Apresentar e discutir o diagnóstico de uma anemia crónica numa mulher jovem em que a única alteração hematológica adicional era reticulocitopenia.

Caso Clínico: Mulher de 26 anos, história de anemia ligeira normocítica/normocrómica conhecida há 5 anos. Queixas esporádicas de cansaço, sem sintomas B, sem adenomegalias ou organomegalias .
Da investigação realizada: Hb 11.4g/dL VGM 87fL; HCM 29pg retics $27.2x10^9$/L, Leucócitos, Plaquetas, Bilirrubina e LDH normais. Proteinograma electroforético e função tiroideia normais, *screening* auto-imune e serologias víricas negativas; excluída sideropenia; HPLC normal (Perfil AA2: HbA2 2.9% HbF 0.0%). Como se tratava de uma anemia reticulocitopénica, procedeu-se ao doseamento da ADA eritrocitária: 1.4 para controlo de 0.7 UI/gHb. Procedeu-se ao estudo do gene RPS19 tendo-se detectado a mutação c.356+18G>C em heterozigotia, permitindo o diagnóstico de Anemia de Blackfan-Diamond (DBA). A doente não apresenta alterações fenotípicas associadas a esta entidade.
O estudo dos familiares permitiu identificar a mesma mutação num dos progenitores, sem anemia, mas com reticulocitopenia.

Discussão/Conclusão: Perante um quadro de anemia ligeira crónica, como acontece em tantos doentes seguidos em consulta de Hematologia, é fundamental valorizar a história clínica e o número de reticulócitos para uma correcta abordagem diagnóstica. Apresentamos o caso de uma jovem com anemia normocítica crónica ligeira detectada aos 21anos. Depois de excluídas as causas de anemia mais frequentes nesta idade, embora não existissem alterações fenotípicas características de SFm, tendo como principal pista a reticulocitopenia, foi feito o doseamento da ADA eritrocitária e o estudo molecular do RPS19 que confirmaram o diagnóstico de DBA.
A DBA pode ter formas não-clássicas, em que apenas existe anemia leve a moderada, sem alterações características associadas (50% casos), nomeadamente baixa estatura, alterações cardíacas e/ou renais, e em que os doentes chegam à idade adulta sem diagnóstico. A valorização do número de reticulócitos foi crucial para o correto diagnóstico, orientação e vigilância.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO57

HAIRY CELL LEUKAEMIA - REVIEW OF A SERIES WITH MEDIAN FOLLOW-UP OF 6 YEARS

Joana Araújo; Manuel Sobrinho Simões; Sofia Afonso; Fernando Príncipe; José Eduardo Guimarães
(Centro Hospitalar São João - Serviço de Hematologia Clínica)

Hairy cell leukaemia (HCL) patients have near-normal life expectancies since the introduction of purine nucleoside analogues. However, HCL remains a chronic, often relapsing disease in which maximizing treatment-free survival (TFS) is the main goal. Prognostication is not standardized in HCL, emphasizing the relevance of the characterization of HCL populations.

We retrospectively analysed 40 patients (90% men), diagnosed between 1997 and 2016, with a median follow-up of 6 years. At presentation, the median age was 58 years and 69% of patients were symptomatic - fatigue (53%), B symptoms (50%), haemorrhagic disturbances (14%), abdominal discomfort (6%) and severe infection (22%). 37.5% had 1 cytopenia, 37.5% had 2 cytopenias and 17.5 % were pancytopenic. The commonest cytopenia was thrombocytopenia (70%, median platelet count 78x10^9/L). 61% of the patients had monocyte counts below 0.1x10^9/L. Splenomegaly was observed in 82.5% of the patients and 21% had abdominal lymphadenopathies.

The majority of the patients (90%) was treated with cladribine in first line, achieving an overall response (OR) rate of 100% and a complete response (CR) rate of 42%, of which 50% were classified as minimal residual disease (MRD)-negative CR. Retreatment was required in 35% of the patients, of which the majority (71%) received cladribine. The median time-to-next-treatment (TNT) from first to second line was 3 years. The OR rate for second-line treatment was 92%, 57% achieving CR, of which 57% were classified as MRD-negative CR. Only 10% of the patients required further treatment lines. The TFS was not significantly different between patients achieving CR and those achieving partial response (PR). Similarly, patients achieving MRD-negative CR did not differ significantly in their TFS from those achieving MRD-positive CR. Strict evaluation of CR requires bone marrow biopsy which was not performed in 16 patients. Then, CR and MDR data analysis is limited to 24/40 patients.
Median overall survival (OS) was not reached and, at 10 years, the OS was 90%. Four deaths occurred, all unrelated to HCL.
Interestingly, the 61% of patients with kappa light-chain restriction (LCR) displayed a significantly higher TFS than the 39% with lambda LCR (Wilcoxon-Gehan test, p=0.044).

To the best of our knowledge, there are no published reports on prognostic value of kappa versus lambda LCR in HCL. If our findings in a population of 40 patients with a median follow up of 6 years is confirmed in further studies, it may be of use in the prognostication/risk-stratification of HCL.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO58
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Sofia Afonso; Inês Carvalhais; Joana Araújo; Maria Luís Amorim; Paula Gomes; José Eduardo Guimarães
(Centro Hospitalar São João - Serviço de Hematologia Clínica)

Introdução: A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) corresponde a 85% das Leucemias Agudas nos adultos. O risco citogenético (RCy) é o principal factor prognóstico preditivo de taxa de remissão, risco de recaída e sobrevida global (SG).

Objectivo: Caracterizar uma população com diagnóstico de LMA (excluindo Leucemia Promielocítica).

Métodos: Estudo retrospectivo de 140doentes, idades entre 18-70anos. Diagnóstico de LMA entre Julho/2009-Junho/2014.
RCy baseado no "*European Leukemia Net Prognostic System*".

Resultados: Idade mediana ao diagnóstico: 54anos (19-70); 35% dos doentes com >60anos.
Valor leucocitário médio: 66.964/uL (270-380.020). Em 73.6% com LMA "de novo", nos restantes secundária a SMD (24.3%) e NMP (2.1%).
Estratificação de RCy: 19.7% Favorável, 34.1% intermédio-I, 12.1% intermédio-II, 25% adverso; 9.1% sem metafases.

Noventa doentes (64.3%) foram tratados com protocolo EORTC-AML12, vinte e oito (20%) com EORTC-AML17, dois (1.4%) com outros regimes. Vinte (14.4%) doentes não iniciaram tratamento intensivo.

Dos 120 doentes tratados com QTintensiva, em 70% (n=84) foi atingida Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP) em 11.7% (n=14) e refractariedade em 10.8% (n=13) após um ciclo de indução. Nove doentes (7.5%) faleceram durante a indução.

O tratamento seguinte incluiu 1-2ciclos de consolidação em 78 doentes em RC, novo ciclo de indução seguido de 1-2ciclos de consolidação nos 14 doentes em RP e tratamento com novo protocolo de QT em 9 doentes refractários (n=101). RC atingida em 97 doentes (96%).

Dos 97doentes que atingiram RC: 61.9% (n=60) submetidos a TPH em 1ªRC (TPHautólogo: 23.3%, TPHalogénico: 76.7%).

Nos doentes não transplantados em 1ªRC (n=37/97), a taxa de recaída foi superior aos transplantados (67.6% vs 30%, p<0.001). Este facto é essencialmente verdade nos doentes com RCy intermédio/adverso (p=0.047).

No RCy intermédio, a SG foi superior nos doentes submetidos a TPHautólogo, comparativamente com os não transplantados (46.33 vs 18.06meses, p=0.016).

Isoladamente, idade, resposta ao tratamento de indução e RCy influenciaram a SG.

Registados 87óbitos (62.1%), sendo a progressão de doença e/ou causas infecciosas responsáveis por 83.3% dos casos.
SG aos 2anos: 41.4% (n=58), SG mediana: 16meses (0-82).

Conclusão: Muitos doentes que atingiram RC após QT intensiva e que não foram submetidos a TPH recaíram. O TPHautólogo parece constituir uma abordagem eficaz nos doentes com risco intermédio sem dador alogénico.

(Sem conflitos de interesse a declarar)

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO60

RESULTS OF A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 STUDY EVALUATING IDELALISIB IN COMBINATION WITH BENDAMUSTINE AND RITUXIMAB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY CLL AND ADVERSE PROGNOSTIC FEATURES

Cristina Gonçalves[1]; Jacqueline Claudia Barrientos[2]; Stephan Stilgenbauer[3]; Jennifer R. Brown[4]; Ehab L. Atallah[5]; Steven Coutre[6]; Javier De La Serna[7]; Herbert Aaron Eradat[8]; Charles Michael Farber[9]; Ann Janssens[10]; Javier Loscertales[11]; Christopher Pocock[12]; Mazyar Shadman[13]; Adeboye H. Adewoye[14]; Maria Aiello[14]; Lyndah Dreiling[14]; Yeonhee Kim[14]; Andrew David Zelenetz[15]
(1-Hospital Santo António; 2-Hofstra North Shore-LIJ School of Medicine, Hempstead, NY; 3-University of Ulm, Ulm, Germany; 4-Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; 5-Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; 6-Stanford University, Stanford, CA; 7-Hospital Univ De Octubre, Madrid, Spain; 8-UCLA David Geffen School of Medicine, Los Angeles; 9-Morristown Memorial Hospital, Carol G. Simon Cancer Center, Morristown, NJ; 10-Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Leuven, Belgium; 11-Hematology Dept, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain; 12-East Kent Hospitals, Canterbury, United Kingdom; 13-Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, WA; 14-Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA; 15-Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY)

Background: Patients (pts) with relapsed CLL and adverse prognostic features respond poorly to standard treatment. Here we present a subgroup analysis for patients with any of the adverse prognostic features of 17p deletion (del) and/or *TP53* mutation (mut), 11q del, adverse immunoglobulin heavy-chain variable region (*IGHV*) mutation status, and for patients with high tumor burden (lymph node >5cm), from a phase 3 randomized double-blind placebo-controlled study. We evaluated progression-free survival (PFS) in this pt population, enrolled between June 2012 and August 2014.

Methods: All 416 pts (207/209 on the idelalisib (IDELA)/placebo [plb] arms, respectively) received bendamustine/rituximab (BR) for 6 cycles Q 28 days (B = 70 mg/m2 D1, D2 of each cycle; R = 375 mg/m2 C1 and 500 mg/m2 C2-6) and IDELA 150 mg BID or plb. IDELA/plb continued until independent review committee confirmation of disease progression, death, intolerable toxicity, or withdrawal of consent. Mutational analysis was performed centrally. Median time on study was 12 months.

Results: Improvement in median (med) PFS was observed on the IDELA vs plb arm in all adverse-risk categories evaluated: med PFS overall with IDELA + BR vs BR + plb was 23.1 vs 11.1mth (HR 0.33; p value < 0.001, 95% CI 0.24, 0.45); med PFS for pts with either 17p del or *TP53* mut receiving IDELA + BR vs BR + plb was 11.1 vs 8.3 mth (HR 0.50; p value = 0.002, 95% CI 0.32, 0.77); med PFS for pts with 11q del in IDELA + BR vs BR + plb arms was 23.1 vs 8.9 mth (HR 0.24; p value < 0.001, 95% CI 0.15, 0.41); med PFS for pts with IGHV mut in IDELA + BR vs BR + plb arms was NR vs 11.2 mth (HR 0.22; p value < 0.001, 95% CI 0.09, 0.55); med PFS for pts with tumor burden > 5 cm receiving IDELA + BR vs BR + plb was 23.1 vs 10.4 mth (HR 0.35; p value < 0.001, 95% CI 0.24, 0.50).

Conclusions: IDELA with BR consistently increased PFS in all risk categories evaluated. The safety profile was consistent with prior reported studies. This evidence supports the combination of IDELA with BR as an important new treatment option for pts with relapsed CLL and adverse prognostic features.

Cristina Gonçalves
Advisory Role - Janssen, Amgen, Gilead e Bristol
Jacqueline Barrientos
Consulting or Advisory Role - Celgene; Genentech; Pharmacyclics
Research Funding - Abbvie; Gilead Sciences
Stephan Stilgenbauer
Research Funding - Gilead Sciences
Adeboye Adewoye; Maria Aiello; Lyndah Dreiling;Yeonhee Kim
Employment - Gilead Sciences; Stock and Other Ownership Interests - Gilead Sciences
Jennifer Brown
Consulting or Advisory Role - Boehringer Ingelheim; Celgene; Gilead Sciences; Infinity Pharmaceuticals;

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

Janssen; Pharmacyclics; ProNAi; Roche/Genentech; Sun Pharma
Ehab Atallah; Javier De La Serna; Javier Loscertales; Mazyar Shadman;Ann Janssens - Research Funding - Gilead Sciences
Herbert Eradat Research Funding - Gilead Sciences; Idera
Steven Coutre Consulting or Advisory Role - Abbvie; Celgene; Genentech/Roche; Gilead Sciences; Novartis; Pharmacyclics Research Funding - Abbvie (Inst); Celgene (Inst); Gilead Sciences (Inst); Novartis (Inst); Pharmacyclics (Inst)
Andrew Zelenetz -Consulting or Advisory Role - Alissa Pharma; Alphasights; Amgen; Celgene; Genentech/Roche; Gilead Sciences; Hospira; Research Funding - Bristol-Myers Squibb; Genentech/Roche; Gilead Sciences
Christopher Pocock - Research Funding - Gilead Sciences; Consulting or Advisory Role – Takeda
Charles Farber Consulting or Advisory Role - Celgene; Genentech; Research Funding - Gilead Sciences

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO61

TROMBOSE E TROMBOFILIA NUMA CONSULTA DE HEMOSTASE/IMUNOHEMOTERAPIA PEDIÁTRICA

João Silva Gomes[1]; Vera Almeida[2]; Teresa Sevivas[3]; Lia Gata[4]; Ramón Salvado[3]; Maria Letícia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Pediatria, Hospital do Espírito Santo de Évora; 3-Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 4-Serviço de Urgência Pediátrica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A trombose é geralmente considerada um fenómeno raro em Pediatria, considerando-se tradicionalmente que a sua divisão em trombose arterial (TA) e trombose venosa (TV) segundo a localização era reflexo de fisiopatologia distinta. Atualmente sabe-se que esta distinção fisiopatológica não é tão simples, conhecendo-se cada vez mais pontos em comum entre os dois tipos de trombose. Muitas vezes, a trombose é complicação de doença de base. Nos casos em que são desconhecidos fatores etiológicos ou que apresentam história familiar significativa, gravidade desproporcional ou localização atípica, está indicada a investigação de fatores de risco congénitos.

Objetivo: Descrever a epidemiologia, clínica, investigação etiológica, tratamento e prognóstico dos doentes pediátricos com trombose, numa Consulta Pediátrica de Hemostase/Imunohemoterapia, num Centro Hospitalar.

Metodologia: Estudo retrospetivo e descritivo de doentes, com idade entre os 0 a 17 anos, observados pela primeira vez na consulta por trombose no último ano e meio.

Resultados: Observados 13 doentes, todos com avaliação imagiológica ao diagnóstico. Etiologicamente, em 10 casos foram identificados fatores ambientais contribuintes, em 2 foram identificados fatores genéticos e 2 foram considerados idiopáticos. Nesta população, 7 doentes necessitaram de internamento em cuidados intensivos pediátricos (5 por trombose no período neonatal e 2 com tromboembolismo pulmonar). Verificaram-se sequelas do evento trombótico em 5 dos casos, 6 doentes tiveram alta da consulta e não ocorreram quaisquer óbitos. Ver tabela.

Conclusão: Na maioria dos casos, o motivo da investigação foi localização atípica do evento trombótico ou magnitude desproporcional ao estímulo. Parece haver forte influência dos fatores ambientais, sinérgicos entre si, em particular a toma de contracetivos estroprogestativos, a obesidade e a autoimunidade. A trombose em idade pediátrica tem vindo a ser diagnosticada cada vez mais frequentemente, atendendo provavelmente à melhoria da capacidade de diagnóstico e à maior atenção por parte das equipas médicas para a sua ocorrência, consumindo recursos de saúde. O estudo etiológico de fatores de risco para trombose deve, assim, ser dirigido de forma racional e criteriosa, em consulta de especialidade, de forma a evitar a realização de exames auxiliares de diagnóstico desnecessários, potencialmente geradores de ansiedade para o doente e para os familiares, bem como a administração de terapêuticas desnecessárias, com riscos potenciais.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

Tabela. Caracterização da população estudada

Doente	Idade no evento	Género	Tipo de evento	Clínica	AF trombóticos	Fatores ambientais ao diagnóstico	Investigação etiológica	Resultados da investigação	Tratamento específico
1	14 A	Fem.	TEP	Dispneia, Toracalgia, Síncope	Não	Obesidade, ACO	T, AI	Negativo	HBPM AVK
2	12 h	Fem.	TA cerebral	Convulsões, Desvio da comissura labial	Não	Não	T, AI	SAF	Não fez
3	14 A	Fem.	TV cerebral	Cefaleias, Foto e fonofobia, Despertares noturnos, Náuseas	Não	Obesidade, dislipidémia ACO	T, AI	ACL	HBPM AVK
4	16 A	Fem.	TV do MI TEP	Dor no MI, Edema Dispneia, Toracalgia, Palpitações	Sim	ACO	T, AI	Défice de AT	HBPM AVK AOAD
5	5 A	Fem.	TV cerebral	Cefaleias, Tonturas, Fotofobia, Vómitos	Não	Síndrome Nefrótica	T, AI	Negativo	HBPM AVK
6	12 A	Fem.	TC	Diminuição da força muscular no hemicorpo esquerdo	Não	Obesidade, Cardiopatia, HTA, CVC, antecedentes cirúrgicos	T, AI	Negativo	Não fez
7	36 h	Fem.	TA cerebral	Convulsões	Não	Não	T	Negativo	Não fez
8	48 h	Masc.	TA cerebral	Convulsões	Não	Não	T	Negativo	Não fez
9	16 m	Fem.	TV do MI	Dor, Edema, Rubor	Não	Abcesso de tecidos moles/ Bacteriemia por SGA	T, AI		HBPM AVK
10	18 h	Masc.	TA/EAM	Insuficiência cardíaca severa	Não	Sépsis	T, AI*	Negativo	Não fez
11	16 A	Fem.	TV do MI	Dor, Edema, Rubor	Sim	Obesidade, ACO	T, AI	ACL ANA SAF	HBPM AOAD
12	Pré-natal	Masc.	TA cerebral	Bradicardia fetal, Convulsão pós-natal	Não	Não	T*	FVIII ↑	Não fez
13	8 A	Fem.	TV cerebral	Diplopia, Olho vermelho, Diminuição da acuidade visual	Não	Otomastoidite	Não fez	Não aplicável	HBPM AVK

A = anos, m = meses, h = horas; TEP = tromboembolismo pulmonar, TA = trombose arterial, TV = trombose venosa, MI = membro inferior, TC = trombose cerebral; AF = antecedentes familiares; ACO = anticoncepcional oral, HTA = hipertensão arterial, CVC = cateter venoso central, SGA = *Streptococcus* do grupo A; T = estudo de trombofilia, AI = estudo de autoimunidade; SAF = síndrome antifosfolipídico, ACL = anticoagulante lúpico, AT = antitrombina, ANA = anticorpos antinucleares, FVIII = fator de coagulação VIII; HBPM = heparina de baixo peso molecular; AVK = antagonista da vitamina K, AOAD = anticoagulante oral de ação direta; *estudo ainda em curso

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO62
DOENÇA DE DEPÓSITO DE CADEIAS LEVES: COMO TRATAR ESTES DOENTES?

Ana Jorge; Celina Afonso; Maria Pedro Silveira; Fernando Lima
(CHLO)

Introdução: A doença de depósito de cadeias leves (DPCL) é uma patologia rara, definida pelo depósito sistémico de cadeias leves monoclonais. O rim é o órgão mais frequentemente envolvido e a ausência de tratamento leva a doença renal terminal.

Objectivo: Os autores pretendem discutir as opções terapêuticas utilizadas em 2 doentes recentemente diagnosticados de DPCL renal.

Material e métodos: Paciente 1: Homem de 64 anos com insuficiência renal aguda e proteinuria assintomática. Estudo inicial com creatinina 2.29mg/dL e proteinuria 1.9g/dL (urina ocasional). Electroforese e imunofixação séricas negativas, doseamento de CLL k aumentado (61mg/dL) e de λ normal, relação k/λ 3.408. Bence-Jones positiva. Rx esqueleto sem lesões líticas e biópsia óssea com 5% plasmócitos,7% positivas para del (7) por FISH. Biópsia renal compatível com DPCL tipo k.
Paciente 2: Homem de 58 anos com síndrome nefrótico. Estudo inicial com Hb 10.8g/dL; creatinina 3,95mg/dL e proteinuria 13,2g/24h. Electroforese e imunofixação séricas com pico monoclonal Ig G k com doseamento sérico de Ig G e cadeias k normal. Electroforese urinária negativa. Doseamento de cadeias leves livres (CLL) k e λ de 49,9mg/dL e 100mg/dL, respectivamente, com relação k/λ normal. Rx esqueleto sem lesões líticas e biópsia óssea com 5% plasmócitos. Sem hipercalcemia. Biópsia renal compatível com DPCL tipo k.
Os 2 doentes foram tratados com auto-TMO após indução com protocolo VCD, baseado no potencial do auto-TMO em atingir resposta hematológica seguida da melhoria da disfunção renal e nos bons resultados de VD em pequenas series.

Resultados: O paciente 1 cumpriu indução com 3 ciclos de VCD seguido de auto-TMO. Após a indução atingiu RC hematológica, com melhoria da função renal e resolução da proteinuria. Transplantado em Maio/2016 mantendo actualmente a resposta.
O paciente 2 cumpriu 4 ciclos de VCD e 2 ciclos de VD seguido de auto-TMO. Após o 4º ciclo, electroforese sérica negativa. Redução <50% da CLL k sérica mas redução significativa da proteinuria com melhoria da função renal. Após auto-TMO em "tandem" o doente está assintomático, com melhoria progressiva da proteinuria e k CLL 25,6.

Conclusão: Não existem consensos sobre a terapêutica da DPCL e existe poucas series de doentes publicadas. O diagnóstico recente não nos permite discutir o follow-up. O protocolo VCD parece ser eficaz, melhorando a disfunção renal e colocando os doentes em condições para o auto-TMO. A necessidade de um alquilante na indução pode ser discutida assim como a necessidade de repetir a biópsia renal após a indução.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO63

AS LINHAS HEMATOPOIÉTICAS MINORITÁRIAS DA MEDULA ÓSSEA NAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS – IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS E RELEVÂNCIA CLÍNICA

Cátia Pinto[1]; Adriana Roque[2]; Susana Santos[3]; Anabela Carvalho[3]; Manuela Fortuna[3]; Rui Bartolo[3]; Margarida Coucelo[2]; Emília Cortesão[2]; Artur Paiva[3]; Letícia Ribeiro[2]
(1-Departamento de Química da Universidade de Aveiro; Unidade de Gestão Operacional de Citometria do Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Unidade de Gestão Operacional de Citometria do Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução e objetivos: Nos últimos anos múltiplos trabalhos têm sido publicados no sentido de clarificar o papel da citometria de fluxo (CF) na avaliação das síndromes mielodisplásicas (SMD), sobretudo pelo estabelecimento de moléculas com expressão fenotípica aberrante com valor diagnóstico e prognóstico. A maioria dos estudos incide sobre os compartimentos neutrofílico, monocítico, eritróide e $CD34^+$, sendo escassas as evidências acerca das linhas minoritárias da medula óssea (MO) - basófilo, eosinófilo, célula dendrítica plasmacitóide (pDC) e mastócito.
Com este estudo pretendeu estudar-se o potencial da CF na identificação de alterações fenotípicas nas linhas minoritárias nas SMD.

Métodos: Foram analisadas 84 amostras de MO de doentes com SMD ao diagnóstico (idade=69±11 anos) - subtipos OMS: CRDU (n=8), CRDM (n=45), AREB-1 (n=17), AREB-2 (n=14); IPSS: baixo-risco (n=18), intermédio-1 (n=19) e intermédio-2/alto-risco (n=16). O grupo controlo foi constituído por 10 MO normais/reativas.
Nas linhas de basófilo, eosinófilo, pDC e mastócito avaliou-se, por CF, a percentagem de células nos diferentes estádios maturativos e a expressão de CD10, CD11b, CD13, CD33, CD34, CD35, CD44, CD45, CD64, CD117, CD123, CD133 e HLA-DR.
Analisou-se por qRT-PCR a expressão génica da triptase (*TPS*) na linha basófilo e peroxidase (*EPX*) na linha eosinófilo (9 SMD; 5 controlos).

Resultados: Não se observaram diferenças (p=NS) na percentagem total de cada linha e dos respetivos estádios maturativos na celularidade global da MO entre o grupo de doentes e o controlo.
Observaram-se diferenças significativas ($p<0.05$) entre os grupos de doentes e controlo no que respeita à expressão de CD44 e CD45 nas 4 linhas e em todos os estádios maturativos, encontrando-se a sua expressão mais aumentada no subgrupo CRDU ($p<0.05$). Verificou-se ainda um aumento significativo da expressão de CD117 e HLA-DR na linha mastócito ($p<0.05$) e uma diminuição da expressão de CD13 na linha basófilo ($p<0.05$) e de CD35 e CD64 na linha eosinófilo ($p<0.05$) no grupo de doentes.
Existiu também um aumento de expressão génica de *TPS* (p=0.045) e *EPX* (p=0.042) no grupo de doentes.

Discussão e conclusões: Não obstante não terem sido observados bloqueios maturativos nas linhas estudadas, os resultados obtidos demonstram diferenças significativas não só entre os grupos de doentes e controlo mas também entre os diferentes subgrupos OMS, consistentes com as já descritas na literatura para as linhas neutrófilo, monócito e eritróide.
Estes achados revelam que estes compartimentos também apresentam rasgos fenotípicos displásicos, o que poderá contribuir para o diagnóstico e prognóstico das SMD.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO65

CYBORD NO TRATAMENTO DA AMILOIDOSE AL NO IDOSO: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Henrique Coelho; Edsa Carneiro; Margarida Badior; Teresa Melo; Teresa Costa; Cristina Ferreira; Sofia Ramalheira; Marta Nunes
(Centro Hospitalar Vila Nova Gaia)

Introdução: A Amiloidose primária (AAL) representa um distúrbio clonal plasmocitário caracterizado pela deposição multiorgânica de cadeias leves nos tecidos. O prognóstico depende do envolvimento cardíaco e da carga tumoral avaliado pelo nível de cadeias leves livres. Em doentes não elegíveis para transplante o tratamento *standard* consiste na associação Melfalano-Dexametasona. Contudo, este regime terapêutico mostrou-se menos eficaz quando existe envolvimento cardíaco pelo que protocolos que incluem o Bortezomib poderão vir a ser uma melhor opção nestes doentes.

Objetivo: Avaliação da resposta do regime CyBorD na AAL, em 1ª linha, em doentes não elegíveis para transplante.

Métodos: Estudo restrospectivo, unicêntrico, em que foram analisados todos os doentes com o diagnóstico de AAL não elegíveis para transplante, realizado entre 2011 e 2016, e que foram tratados com o protocolo terapêutico CyBorD em 1ª linha. Doentes com Mieloma Múltiplo associado foram excluídos e a presença da substância amilóide foi comprovada por exame histológico. O estadio foi definido de acordo com a *Mayo Cardiac staging System* e a resposta hematológica e cardíaca foram definidas de acordo com os critérios da *International Society of Amyloidosis*. A sobrevivência global (SG) foi estimada pelo método de Kaplan-Meieir e a comparação entre as curvas de sobrevivência foi efetuado pelo teste log-rank, considerando-se estatisticamente significativas quando $p<0,05$.

Resultados: Foram identificados 9 doentes com o diagnóstico de AAL cuja mediana de idades era de 67 anos (65-79) e a maioria era do sexo masculino (n=6; 67%). Ao diagnóstico, o envolvimento cardíaco estava presente em 7 (78%) doentes, renal em 6 (67%) e no tubo digestivo em 2 (22%). Após uma mediana de 6 ciclos (2-8 ciclos), observou-se uma resposta hematológica em 6 doentes (67%), incluindo uma resposta completa em 3 (33%), uma muito boa resposta parcial em 2 (22%) e uma resposta parcial em 1 (11%). Apesar do tratamento instituído, em 3 (33%) doentes a doença progrediu e consequentemente faleceram. Relativamente ao envolvimento cardíaco (n=7) registou-se uma resposta em 4 doentes (57%) mas em nenhum com doença de alto risco. O efeito sobre a função renal foi desprezível. O estadio da doença (p=0,04), a resposta hematológica (p=0.003) e a cardíaca (p=0.05) correlacionaram-se com uma melhor SG, enquanto a função renal ao diagnóstico não teve impacto na SG (p=0.06). O tempo mediano de seguimento foi de 9 meses (2-24 meses) e o efeito adverso mais significativo foi a neuropatia (n=3; 33%).

Conclusão: Estes resultados mostram que na AAL o regime terapêutico CyBorD é bem tolerado em idades avançadas, apresenta uma boa resposta hematológica e a sua utilização parece beneficiar os doentes com doença cardíaca de risco baixo-intermédio. Estudos adicionais são necessários que comprovem se a duração da resposta e a SG deste regime terapêutico é superior à dos doente tratados com Melfalano-Deametasona.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO66

DIAGNÓSTICO DE TROMBOPATIAS CONGÉNITAS: EXPERIÊNCIA DE 6 ANOS DE UM CENTRO HOSPITALAR

Dalila Marques[1]; João Silva Gomes[1]; Margarida Coucelo[1]; Ana Oliveira[1]; Catarina Pinto[1]; Patrícia Martinho[1]; Teresa Fidalgo[1]; Teresa Sevivas[2]; Ramón Salvado[2]; Maria Letícia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: As trombopatias congénitas (TC) são motivo frequente de referenciação para consulta de especialidade, porém, a sua caraterização é problemática para a maioria dos centros assistenciais. Geralmente são casos de tendência hemorrágica ligeira/moderada em que o diagnóstico apenas é alcançado após episódio de hemorragia imprevista em contexto traumático, cirúrgico ou de medicação antiagregante plaquetar. O diagnóstico é mais simples no caso de defeitos *major* de recetores de membrana (Síndrome de Bernard-Soulier [SBS], Trombastenia de Glanzmann [TG]), no entanto, defeitos de vias de sinalização (DS), formação e secreção de grânulos (DG) ou perturbações do citoesqueleto e atividade procoagulante, são de diagnóstico complexo.

Objetivo: Descrever a experiência dos últimos 6 anos no diagnóstico de TC, num centro hospitalar, salientando a dificuldade em obter diagnósticos conclusivos.

Material e Métodos: Estudaram-se 68 propósitos (46 adultos; 22 crianças) e 12 familiares, pertencentes a 8 famílias, referenciados por história hemorrágica significativa, necessidade de manobras invasivas, trombocitopenia ou estudos familiares. População pediátrica (9♀/13♂), com idade mediana de 10 (1-18). População adulta (31♀/15♂), com idade mediana de 43 (19-77). Quantificou-se a clínica hemorrágica através do *score* ISTH-BAT. Descartou-se trombocitopenia imune e doença de von Willebrand. Obteve-se um perfil funcional e morfológico (hemograma, esfregaço de sangue periférico, PFA, agregação plaquetar [LTA], expressão de glicoproteínas e ativação-secreção por citometria de fluxo [CF]).

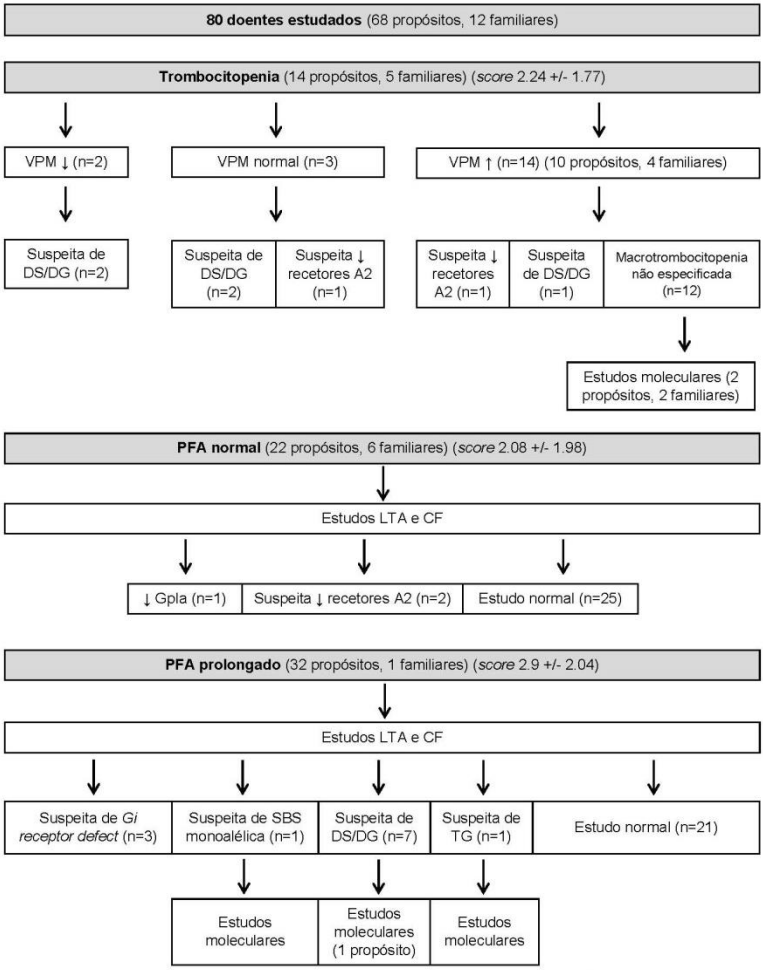
Resultados: 28 doentes apresentavam score hemorrágico ≥3. Após estudo com PFA, LTA e CF: Grupo de doentes com trombocitopenia: n=19 (14 propósitos, 5 familiares), 2 suspeitas de diminuição de recetores α-2 adrenérgicos, 5 DS/DG, 12 sem diagnóstico; Grupo de doentes com PFA normal: n=28 (22 propósitos, 6 familiares), 25 estudos normais, 1 caso de diminuição de Gpa, 2 suspeitas de diminuição de recetores α-2 adrenérgicos; Grupo de doentes com PFA prolongado: n=33 (32 propósitos, 1 familiar), 21 estudos normais, 3 suspeitas de *Gi receptor defect*, 7 DS/DG, uma suspeita de SBS monoalélica e uma suspeita de TG. Ver tabela.

Discussão: Os *scores* hemorrágicos eram homogéneos em todos os grupos, não permitindo diferenciar diferentes patologias *ad initium*. As TC são difíceis de caraterizar e nesta população levantaram-se suspeitas diagnósticas idênticas em grupos com caraterísticas de *screening* distintas.
Mesmo dispondo de LTA e CF, alguns casos apenas puderam classificar-se como hipóteses diagnósticas não especificadas. Efetuaram-se estudos moleculares nos casos de trombocitopenias familiares e história hemorrágica mais grave. A classificação em grandes grupos diagnósticos revelou-se importante em situações pré-cirúrgicas, nas quais qualquer evidência laboratorial que oriente a atuação médica é imprescindível.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

Tabela. Resultado dos estudos funcionais plaquetares por LTA e CF



LTA – *Light Transmission Aggregometry*; CF – Citometria de fluxo; VPM – Volume plaquetar médio; DS – Defeitos de vias de sinalização; DG – Defeitos de formação e secreção de grânulos; PFA – *Platelet function analyzer*; SBS – Síndrome de Bernard Soulier; TG – Trombastenia de Glanzmann

Os autores supracitados declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação ao presente trabalho.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO67

LINFOMA FOLICULAR TIPO PEDIÁTRICO - PAPEL DA IMUNOFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO AO DIAGNÓSTICO: A PROPÓSITO DE DOIS CASOS CLÍNICOS

Inês Godinho[1]; M Emília Sousa[1]; Carlos Palmeira[1]; Ana M Pires[1]; Carla Azevedo[1]; Lurdes Torres[2]; Susana Lisboa[2]; Joana Vieira[2]; Cecília Correia[2]; Iris Maia[3]; Ana Maia Ferreira[3]; Armando Pinto[3]; Gabriela Martins[1]
(1-Serviço de Imunologia IPOPFG EPE; 2-Serviço de Genética IPOPFG EPE; 3-Serviço de Pediatria IPOPFG EPE)

Introdução: O linfoma folicular (LF) é dos linfomas mais frequentes nos adultos embora seja dos mais raros nas crianças e nos jovens. O linfoma folicular tipo pediátrico (LFTP) é uma doença com características clinicas e de apresentação distintas, quando comparadas com a correspondente nos adultos. Mais comum no sexo masculino, a apresentação é geralmente localizada, frequentemente em gânglios linfáticos da região cervical. Embora possa expressar alguma proteína BCL2, nãoapresenta a alteração genética t(14;18) característica do adulto, nem rearranjos do *BCL6* e *MYC*. O prognóstico é favorável, pode não exigir tratamento para além da cirurgia. A recorrência é rara (1).

A citometria de fluxo (CF), é um método multiparamétrico sensível e rápido relevante no auxílio ao diagnóstico dos linfomas. A avaliação de clonalidade por citometria de fluxo depende da presença de fenótipos aberrantes e/ou restrição das cadeias leves, nem sempre é conclusiva e é desafiante no diagnóstico diferencial entre hiperplasia reativa e linfoma, particularmente no LFTP no qual as alterações fenotípicas descritas para o LF não estão presentes. No LF está descrito que as células B monoclonais são CD10+forte CD19+débil e CD38+débil. Nas hiperplasias reactivas (HR) o imunofenótipo das células B clonais é CD10+ CD19+ e CD38+forte (2,3).

Casos clínicos: Os autores apresentam dois casos de suspeita de linfoma, em adolescentes (12 e 14 anos), com apresentação em adenopatia única submetidos a biopsia excisional. A caracterização imunofenotípica identificou uma população linfócitos B monoclonais com restrição das cadeias leves Kappa CD5- CD10+ CD19+ CD38+forte em ambos os casos. Não apresentavam envolvimento medular. Num dos casos foi detectada anomalia estrutural do braço longo do cromossoma 7 no reaparecimento de tumefacção e no outro caso trissomia 16. Os doentes encontram-se assintomáticos, sob vigilância clínica.

Discussão: O imunofenótipo dos linfócitos B monoclonais encontrado foi idêntico nos dois casos e sobreponível ao descrito para as HR. O diagnóstico de linfoma só foi possível em conjugação com as alterações genéticas detetadas.
Dada a raridade destes casos o imunofenótipo por citometria de fluxo é pouco conhecido e é ainda um desafio de diagnóstico.

Referências:

Steven H. et al. The 2016 revision of the World Health Organization (WHO) classification of lymphoid neoplasms. Blood-2016-01-643569
Sourav Ray, et al, MD. Abnormal Patterns of Antigenic Expression in Follicular Lymphoma. A Flow Cytometric Study. Am J Clin Pathol. 2005;124(4):576-583.
Mantei K1, Wood BL. Flow cytometric evaluation of CD38 expression assists in distinguishing follicular hyperplasia from follicular lymphoma. Cytometry B Clin Cytom. 2009 Sep;76(5):315-20.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO68

O RATIO CD4/CD8 NO LIQUOR CEFALORRAQUÍDEO DIMINUI NOS LINFOMAS NÃO-HODGKIN E PREDIZ A INVASÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Marta Isabel Pereira[1]; Gilberto Marques[2]; Catarina Geraldes[1]; Manuela Fortuna[3]; Rui Bártolo[3]; Letícia Ribeiro[1]; Artur Paiva[3]
(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Unidade de Gestão Operacional de Citometria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: As células mais prevalentes no liquor cefalorraquídeo (LCR) normal são os linfócitos, com marcado predomínio de linfócitos T e, dentro destes, de células CD4+, numa razão CD4/CD8 ("Ratio") de cerca de 3:1, que aumenta em doenças neuroinflamatórias como a esclerose múltipla, e diminui em estados de imunossupressão como a infecção pelo VIH.
Considerando a associação bidireccional das doenças linfoproliferativas tanto com estados de inflamação loco-sistémica, como de imunossupressão, pretendemos avaliar o seu impacto sobre o Ratio no LCR, e o valor diagnóstico deste último.

Métodos: Estudaram-se todos os adultos (idade >18 anos) com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin (LNH) com estudo imunofenotípico do LCR por citometria de fluxo entre 1-06-2015 e 15-09-2016. Seleccionaram-se para controlo todas as amostras de doentes com patologia neurológica não-infecciosa ("Estéril") e "Infecciosa" recolhidas no mesmo intervalo de tempo. Excluíram-se as amostras contaminadas com sangue periférico ou com contagens celulares insuficientes para interpretação.

Resultados: Obtiveram-se 76 liquors para análise, correspondendo a 52 doentes distintos, 63.5% dos quais (59.2% das amostras) do sexo masculino, com uma mediana de idades de 59.4 anos (19.5 a 82.0). No total, 61.5% dos doentes (72.4% das amostras) tinham um diagnóstico de LNH, 26.9% (19.7%) de patologia "Estéril" e 11.5% (7.9%) de patologia "Infecciosa". A média de idades por grupo era, respectivamente, 62.6±10.3, 50.8±16.6 e 41.6±5.2 anos (p<0.0001). Dos doentes com LNH, 12.5% (7.3% das amostras) tinham evidência imunofenotípica de invasão do sistema nervoso central (SNC).
O Ratio CD4/CD8 diminuiu de 3.03±1.26 na neuropatologia Estéril, para 2.46±2.3 na neuropatologia Infecciosa, para 1.31±0.97 no LNH sem invasão do LCR, e para 0.85±0.41 no LNH com invasão do LCR (p<0.0001), padrão decrescente este que se manteve quando consideradas apenas as amostras de doentes individuais ao diagnóstico (2.94±1.27, 2.46±2.32, 1.44±0.97, 0.85±0.41, p=0.0016). Em análise de regressão linear, apenas o Diagnóstico (p=0.008) - mas nem a idade (p=NS) nem o sexo (p=NS) - foi preditor do Ratio. O cut-off do Ratio associado à invasão do SNC por células de LNH foi de 1.08, com uma Especificidade de 93.9%, mas uma Sensibilidade de apenas 4.7%.

Discussão: Verificámos que o diagnóstico de LNH, mesmo na ausência de invasão do LCR e antes da quimioterapia, se associa a uma diminuição do Ratio CD4/CD8, superior à verificada em Infecções do SNC.
A invasão do SNC por LNH associa-se a uma inversão da relação CD4/CD8, com um cut-off de aproximadamente 1.0 como preditor independente Específico, mas Insensível, da presença de células de linfoma no LCR.

* Os autores não têm conflitos de interesse para declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO69

COMPLEXIDADE DO DIAGNÓSTICO DOS DEFEITOS FUNCIONAIS PLAQUETARES CONGÉNITOS – QUAL O PAPEL DA SEQUENCIAÇÃO MASSIVA PARALELA?

Teresa Sevivas[1]; João Silva Gomes[2]; Dalila Marques[2]; Margarida Coucelo[2]; Ana Oliveira[2]; Elsa Gonçalves[2]; Catarina Pinto[2]; Patrícia Martinho[2]; Teresa Fidalgo[2]; Maria João Palaré[3]; Ramón Salvado[1]; José María Bastida[4]; José Rivera[5]; María Luisa Lozano[5]; Maria Letícia Ribeiro[2]

(1-Serviço de Sangue e Medicina Transfusional, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Serviço de Pediatria, Hospital de Santa Maria; 4-Departamento de Hematologia, IBSAL-Hospital Universitário de Salamanca, Espanha; 5-Centro Regional de Hemodonación, Serviço de Hematologia e Oncologia Médica HU Morales Meseguer, Universidade de Múrcia, IMIB-Arrixaca, Múrcia, Espanha)

Introdução: Os defeitos funcionais plaquetares congénitos (DFPCs) são causa frequente de diátese hemorrágica. Agregação Plaquetar (LTA) é o ensaio *gold standard* para o seu estudo e a Citometria de Fluxo (CF) contribuiu significativamente para o seu esclarecimento. Estas metodologias permitem identificar muitos DFPCs *major*, mas em casos de patologia ligeira, a interpretação é difícil. Avanços da tecnologia de sequenciação massiva paralela (*Next Generation Sequencing*, NGS) têm permitido identificar algumas das alterações genéticas subjacentes.

Objectivo: Descrever 2 casos clínicos em idade pediátrica com diátese hemorrágica grave.

Material e métodos: Menino com 3 anos (caso 1) e menina com 15 meses (caso 2) à data da 1ª consulta, contagem e morfologia plaquetar normais, PFA alterado em Col/Epi e Col/ADP. Calculou-se *score* hemorrágico (*ISTH/SSC BAT 2010*). Efetuados estudos funcionais por LTA: Ácido Araquidónico, Colagénio, ADP, Epinefrina, Ristocetina, TRAP6, DTT; e CF: quantificação de glicoproteínas GpIb/IX/V, GpIIb/IIIa, GpIa, CD62P, CD63, PAC1, Fibrinogénio, teste mepacrina. Estudo genético realizado por NGS (*Ilumina*) utilizando painel de 102 genes relacionados com hemostase primária e secundária, em colaboração com o Hospital Universitário de Salamanca.

Resultados: Caso 1, *score* hemorrágico 6: **LTA** diminuída com Ácido Araquidónico, Colagénio, ADP e Epinefrina, normal com Ristocetina e TRAP6. **CF:** diminuição de CD63 e PAC1, teste mepacrina negativo, CD62P e glicoproteínas normais. Compatível com perturbação da secreção/sinalização.
Caso 2, *score* hemorrágico 4: **LTA** ausente com todos os agonistas, exceto Ristocetina e DTT. **CF:** diminuição de CD63 e PAC1, teste mepacrina positivo, glicoproteínas normais, ligação ao fibrinogénio diminuída excepto com DTT. Compatível com Trombastenia de Glanzmann (TG) variante. Estudo molecular dos genes *ITGA2B* e *ITGB3* por sequenciação de *Sanger* não identificou mutações patogénicas.
NGS identificou em ambos os casos uma mutação em homozigotia, não descrita na literatura, no gene *RASGRP2:* Caso 1- *nonsense* c.706C>T, p.Gln236X; Caso 2- *missense* c.887G>A, p.Cys296Tyr, (*deleterious, in silico*).

Discussão: As alterações funcionais permitiram suspeitar de DFPC. No caso 2, a ausência de mutações nos genes *ITGA2B* e *ITGB3* questiona a hipótese de TG.
Estudo por NGS identificou mutações em homozigotia no gene *RASGRP2*, que codifica a proteína CalDAG-GEFI, moduladora da sinalização *inside-out* da glicoproteína αIIbβ3, provavelmente comprometendo a sua ativação. *Canault et al* (2014) descreveu uma família com mutações no *RASGRP2* com clínica e estudos funcionais semelhantes, fazendo-nos pensar que as mutações encontradas serão a potencial causa da disfunção.
O recurso a metodologia NGS e estudos funcionais da plaqueta é uma mais-valia para o esclarecimento da relação fenótipo-genótipo dos DFPCs.

Os autores supracitados declaram a inexistência de conflitos de interesses em relação ao presente trabalho.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO70

DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA B COM PICO MONOCLONAL LAMBDA E AMILOIDOSE AL – CASO CLÍNICO

Rui Magalhães[1]; Patrícia Neto[2]; Bruno Mesquita[1]; Teresa Morgado[2]; Manuel Cunha[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro; 2-Serviço de Nefrologia - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro)

Introdução: A amiloidose AL resulta da deposição de cadeias leves. Implica a existência de um clone de células linfóides B (habitualmente plasmócitos). A descrição de amiloidose AL em relação com linfomas é rara. Na literatura há escassos casos relacionados com doenças linfoproliferativas sem componente de plasmócitos e produtoras apenas de cadeias leves.

Caso: Doente de 64 anos, com história de hipertensão arterial e diabetes mellitus tipo 2, enviado a consulta de Nefrologia por proteinúria, diagnosticando-se síndrome nefrótico com proteinúria de 8 g/24h e *clearence* de creatinina normal. A primeira biópsia renal foi inconclusiva. Foi enviado a consulta de Hematologia por hemoglobina de 17,8 g/dL. Aí foi constatada rápida progressão de linfocitose, hipogamaglobulinemia, *ratio* de cadeias leves livres sérico kappa/lambda alterado com estudo urinário confirmando componente monoclonal de cadeias leves lambda e excluindo-se presença de cadeias pesadas monoclonais.
Do estudo efectuado há a realçar a presença de 27700 leucócitos/uL com 15000 linfócitos/uL no sangue periférico, 22% de linfócitos na medula óssea e presença de população monoclonal de linfócitos B na medula óssea e sangue periférico com características fenotípicas de linfoma linfoplasmocítico / linfoma da zona marginal, sem presença de plasmócitos com características de monoclonalidade.
O eaxme físico e o estudo imagiológico excluiu a presença de adenomegalias ou organomegalias.
A repetição da biópsia renal detectou a presença de substância amilóide.
Iniciou tratamento com rituximab + ciclofosfamida + dexametasona (R-CD).

Comentário: O diagnóstico de amiloidose AL está na esmagadora maioria dos casos associado a presença de plasmócitos monoclonais. A sua associação com proliferação de linfócitos B é muito mais rara. A existência de doença linfoproliferativa B com produção exclusiva de cadeias leves lambda é também uma raridade na literatura. Reporta-se o caso dada a extrema raridade da conjugação destas duas situações.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO71

CONTRIBUTO DA CITOMETRIA DE FLUXO NO ESTABELECIMENTO DO ENVOLVIMENTO MEDULAR POR LINFOMA NÃO-HODGKIN

Adriana Roque[1]; Gilberto Marques[2]; Joana Lima[2]; Susana Santos[3]; Anabela Carvalho[3]; Manuela Fortuna[3]; Rui Bartolo[2]; Marília Gomes[1]; Raquel Pina[4]; Lénia Jorge[2]; Artur Paiva[3]; Letícia Ribeiro[1]; Fernando Rodrigues[2]; Lígia Prado e Castro[4]
(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Unidade de Gestão Operacional de Citometria do Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 4-Serviço de Anatomia Patológica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução e Objetivos: A avaliação do atingimento medular por linfoma não-Hodgkin (LNH) é fundamental no estadiamento, decisão terapêutica e prognóstico dos doentes.
O *gold standard* da avaliação medular no LNH é a análise histopatológica/imunohistoquímica da biópsia medular óssea (BO), não estando ainda completamente definido o papel da utilização concomitante da CF.
Com este trabalho pretendeu avaliar-se o papel da imunofenotipagem e FISH na definição da infiltração medular por LNH.

Métodos: Analisaram-se retrospetivamente 130 amostras de medula óssea de doentes (mediana etária 66 anos; 52% do sexo masculino) com o diagnóstico de LNH (de novo ou em recidiva; efetuado em gânglio linfático ou noutro tecido), sujeitas a avaliação por CF, entre Junho/2015 e Junho/2016 e compararam-se com os resultados da análise anátomo-patológica. Para avaliação da concordância entre a CF e BO fui utilizado o *Cohen's kappa test (STATAv.14).*

Resultados: A histopatologia demonstrou envolvimento medular (BO+) em 62 casos (47,7%) e ausência de infiltração (BO-) em 62 (47,7%), tendo sido inconclusiva em 2 (1,5%) e a amostra insuficiente em 4 casos (3,1%).
A CF foi positiva (CF+) em 94 casos (72,3%), com uma infiltração mediana de 8,5% (0,003-87), e negativa (CF-) em 36 (27,7%).
Dos 124 casos com BO conclusiva, 94 (75,8%) mostraram concordância entre a BO e CF (BO+/CF+ ou BO-/CF-). Existia infiltração medular apenas na CF (CF+/BO-) em 28 (22,6%) casos, enquanto 2 (1,5%) eram positivos somente na BO (CF-/BO+).
Dos 96 casos com identificação de infiltração MO na CF e/ou BO, 93 (96,9%) correspondiam a LNH-B e 3 (3,1%) a LNH-T.
Apenas em 8,3% (n=5) dos casos (todos LNH-B) CF+/BO+ (n=60), o diagnóstico do subtipo de linfoma entre a CF e a BO foram discordantes (CF/BO) (marginal/folicular, marginal/linfocitico (n=2), BDGC/Burkitt e BDGC/folicular).
A análise da concordância global entre a BO e CF mostrou uma concordância moderada na identificação de presença/ausência de infiltração medular (κ=0.5161) e muito boa (κ =0.801) na identificação do subtipo.

Discussão e conclusões: Estes resultados parecem indicar que a CF apresenta uma maior sensibilidade e especificidade na avaliação do atingimento medular, permitindo uma maior acurácia no estadiamento, estabelecimento do prognóstico e *follow-up* sugerindo que a análise histopatológica da BO deverá ser acompanhada de outras técnicas complementares, nomeadamente a CF.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO72

VENETOCLAX: PRIMEIRO DOENTE COM LEUCEMIA LINFOCITICA CRÓNICA (LLC) DE ULTRA-ALTO RISCO TRATADO EM PORTUGAL

Daniela Alves; Sofia Silva; Ana Alho; Manuel Neves; Sara Valle; Conceição Lopes; Helena Martins; Graça Esteves; Dolores Lopez; Sara Ismail; João Raposo
(CHLN - Hospital de Santa Maria)

Introdução: O tratamento da LLC de alto risco tem sido alvo de investigação exaustiva nos últimos anos. A descoberta de novos fármacos para terapêutica dirigida (inibidores tirosina cinase e inibidor BCL-2) trouxe opções válidas num subgrupo de mau prognóstico.

Descrição: Apresentamos um homem 59 anos, com o diagnóstico de LLC, estádio Rai-II e Binet-B há 7 anos. Ao diagnóstico reunia critérios de tratamento, realizando 1ª linha com fludarabina-ciclofosfamida, com atingimento de resposta parcial (RP) que manteve durante 2,5 anos. Na 1ªrecaída é tratado com FCR, atingindo novamente critérios de RP. Após 2 anos, há progressão, com evolução clonal para delecção 17p (del17p), tendo sido tratado em contexto de ensaio clínico com rituximab-bendamustina, sem resposta, pelo que em Julho/2015 inicia ibrutinib. Inicialmente obteve resposta favorável à 4ª linha terapêutica. Após cerca de 5 meses, há evidência de progressão, com linfocitose rapidamente progressiva (máximo 928.10x10^9/ml), poliadenomegalias volumosas e sintomas B.
Realizou PET-CT que demonstrou múltiplas adenomegalias com SUV elevado, tendo-se realizado biopsia excisional ganglionar que excluiu transformação. O estudo citogenético revelou cariótipo complexo, mantendo del17p. Dada a progressão sob ibrutinib, foi pedido Venetoclax em uso compassivo que o doente iniciou a 26/04/2016.
Houve boa tolerância à terapêutica, sem lise tumoral significativa e com redução paulatina da linfocitose, normalizando após 2 meses de terapêutica. Repetiu PET-CT revelando desaparecimento quase completo de todas as lesões, persistindo adenomegalia laterocervical esquerda. Dada a evidência de resposta à terapêutica, o doente foi proposto para radioterapia local (50Gy) sobre a lesão residual.
Como toxicidade, após 4,5meses de terapêutica, destaca-se mielotoxicidade com anemia grau-2 com necessidade de suporte transfusional ocasional, sob análogos da eritropoietina e neutropenia flutuante (máximo grau-4). Teve 3 episódios infecciosos, grau-3, controlados em internamento com antibioterapia dirigida. Necessitou suspender terapêutica num desses episódios, mantendo-se actualmente com RP. Está em equação um eventual transplante alogénico.

Discussão: Este caso ilustra um doente com LLC de muito alto risco, refractário a imunoquimioterapia e a inibidores de tirosina cinase, com instabilidade genómica, apresentando cariótipo complexo contendo del17p.
Segundo os resultados publicados, doentes de muito alto risco quando progridem sob terapêutica com inibidores tirosina-cinase, particularmente nos primeiros 12 meses de terapêutica, têm muito mau prognóstico, com mediana sobrevivência global entre 3 e 18 meses. Neste subgrupo específico, o tratamento com venetoclax tem taxas de resposta global de cerca de 90% com cerca de 50% dos doentes a obterem RP, no entanto com taxas de resposta completa residuais.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO73

HOMOZIGOTIA PARA HEMOGLOBINA D OU HETEROZIGOTIA COMPOSTA D/BETA TALASSEMIA? - A IMPORTÂNCIA DOS PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS.

Rita Damas; Tabita Magalhães Maia; Maria João Mendes; Luís Relvas; Elizabete Cunha; Ana Catarina Oliveira; Janet Pereira; Celeste Bento; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: As Hemoglobinopatias, resultantes de mutações nos genes das cadeias globíninas podem levar tanto a alterações do tipo quantitativo (Talassemias) como qualitativo (Variantes de Hemoglobina). As variantes de Hb mais frequentes no nosso país são a HbS, HbD e a HbC. O estado de portador de HbD (heterozigotia: HbD<50%) constitui uma alteração silenciosa, enquanto a homozigotia para a HbD pode causar uma anemia hemolítica muito ligeira. Uma heterozigotia composta HbD/beta talassemia apresenta um fenótipo de talassemia minor, com HbD >80%, o que pode ser confundido com homozigotia para a HbD se não tivermos em atenção a hipocromia e microcitose.

Objectivo: Descrever 5 casos de HbD>50%, realçando a importância da correlação de todos os parâmetros eritrocitários.

Materiais e Métodos: Foram analisados 5 casos clínicos onde foi detectada a presença de HbD >50% em estudos de hemoglobinas por HPLC.

Resultados: A mediana de idade foi de 22 anos [9;42] e 60% dos individuos eram do sexo masculino. O perfil no HPLC foi: num individuo DA2, em 2 indivíduos DF, e nos restantes casos (2) DAA2 (com HbA 10 e 11%). Foram detetadas no gene HBB, além da mutação correspondente à HbD, três mutações do tipo B^0 e duas B^+. A percentagem de HbA2 apenas se encontrava aumentada (4,4%) em um caso, correspondendo a uma B^0, sendo nos 4 restantes <3,3%. A média de hemoglobina D foi de 82%. Todos os casos analisados com heterozigotia composta D/Beta Tal (n=5) apresentavam valores medianos de hemoglobina de 13,2/dL [10,5;13,6], VGM 70fl [60;74], HGM 21pg [20;23], RDW 14% [13;18]. Nenhum dos indivíduos apresentava evidência de sideropenia.

Discussão e Conclusão: A HbD herdada em heterozigotia ou homozigotia não causa manifestações clínicas ou analíticas. Os casos apresentados, embora com valores de HbD sugestivos de homozigotia apresentavam hipocromia e microcitose no hemograma o que sugeria uma heterozigotia composta D/Beta Tal, mesmo com valores de A2 normais. Apenas em um doente, com associação D+B^0, a HbA2 se encontrava aumentada. De salientar a presença de HbA nos dois casos associados à presença de B^+ com mutações do tipo IVSI-110 e IVSI-6. Estes casos revelam a importância da correlação do observado no estudo de hemoglobinas com os dados do hemograma. A correcta identificação das variantes torna-se particularmente importante para estudos familiares, aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO74

LINFOMA T ANAPLÁSICO ALK-POSITIVO LOCALIZADO: UM CASO DE PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL

Daniela Alves; Sofia Silva; Ana Alho; Susana Mendes; Manuel Neves; Sara Valle; Conceição Lopes; Graça Esteves; João Raposo
(CHLN - Hospital de Santa Maria)

Introdução: O Linfoma Anaplásico de Células Grandes é um Linfoma T agressivo, raro, constituindo 3% dos casos de linfoma. A subcalssificação e respectivo prognóstico é determinado pela expressão da cinase do linfoma anaplásico (ALK). Assim, os linfomas ALK-positivos têm na generalidade melhor prognóstico do que aqueles que não expressam ALK, onde as taxas de falência à quimioterapia podem ser de 40 a 60%. Recentemente têm sido publicados estudos que demonstram que este subtipo de linfoma expressa CD30, sendo este um potencial alvo para terapêutica dirigida com brentuximab-vedotina.

Descrição: Apresentamos um homem de 29 anos, que notou o aparecimento de tumefacção cervical em Setembro de 2013, inicialmente interpretada como adenopatia inflamatória. Em Janeiro de 2014 pela persistência da adenopatia latero-cervical direita, fez investigação etiológica e foi inferido tratar-se de infecção a M. tuberculosis, iniciando terapêutica dirigida. Por agravamento dimensional da massa, com componente exofitico e ulcerado, realizou uma biópsia noutra instituição que se revelou inconclusiva, sendo posteriormente submetido a segunda biopsia em Janeiro de 2015 que revelou Linfoma Anaplásico de Grandes Células, CD30+, ALK+. Imagiologicamente confirmou-se lesão única, que infiltrava os planos musculares subjacentes com 8cm de maior eixo.

Cumpriu quimioterapia com protocolo CHOP, apresentando inicialmente boa resposta, com redução progressiva da massa exofítica. Após o 7º ciclo, houve progressão, com recrudescimento da massa na mesma localização. Tendo como objectivo o auto-transplante, o doente foi submetido a quimioterapia de resgate com DHAP, sem resposta. Posteriormente cumpriu 3ª linha com protocolo SMILE (2 ciclos), 4ª linha com protocolo Mini-BEAM, mantendo doença em progressão caracterizada por aumento volumétrico da lesão cervical. Pela evidência de doença quimiorresistente, iniciou 5ª linha com Brentuximab-vedotina, com boa resposta e documentação de resposta completa por PET-CT após o 4ª ciclo. Cumpriu no total 7 ciclos, tendo posteriormente sido proposto para Radioterapia de consolidação (36Gy). Encontra-se actualmente em vigilância, apresentando 8 meses de seguimento.

Discussão: Segundo a literatura a terapêutica anti-CD30 tem taxas de resposta globais de cerca de 85% com uma grande percentagem de respostas de qualidade (mais de metade atingem resposta completa), sem toxicidade significativa. Apresentamos um caso particular de linfoma anaplásico de baixo risco, ALK positivo, que contrariamente ao esperado, teve má evolução à terapêutica inicialmente instituída e com critérios de quimiorresistência. Este caso ilustra a necessidade de uma maior investigação sobre os factores de risco que podem antever uma evolução desfavorável no contexto de uma doença de prognóstico favorável.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO75

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA POR INTERFERÃO ALFA-2A

Ana Luísa Pinto[1]; Sandra Marini[1]; Lenka Ruzickova[1]; José Pedro Carda[1]; Ana Esesumaga[2]; M. Letícia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Sangue e Medicina Transfusional - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) induzida por fármacos é uma entidade rara, com uma incidência estimada de 1:1.000.000 habitantes/ano. O seu diagnóstico é frequentemente difícil de estabelecer, exigindo um elevado grau de suspeição clínica, bem como a confirmação laboratorial que está apenas disponível em alguns centros. Nas últimas décadas um número crescente de fármacos tem vindo a ser implicado na indução de AHAI, incluindo o interferão alfa. Este tem sido associado à produção de autoanticorpos contra a membrana dos eritrócitos, geralmente com desenvolvimento de hemólise aguda cerca de 10 meses após início da terapêutica, podendo surgir precocemente em doentes com teste antiglobulina direto (TAD) positivo antes do início do tratamento.

Objetivo: Discussão de caso clínico de AHAI induzida por interferão alfa-2a (IFNa-2a).

Caso clínico: Mulher de 58 anos, com antecedentes de síndrome hipereosinofílico, diagnosticado em novembro/2015 e medicada com IFNa-2a, hidroxicarbamida, eritropoietina alfa e prednisolona. Em abril/2016 desenvolve hepatite aguda medicamentosa secundária ao interferão (confirmada por biópsia hepática), o que motivou a suspensão do fármaco, mantendo terapêutica apenas com hidroxicarbamida.

Em julho/2016 é admitida no serviço de urgência por queixas de cansaço fácil, dispneia, icterícia e colúria com 3 dias de evolução. Analiticamente, apresentava anemia macrocítica com Hb 4.9g/dL e VGM 120.0fL (Hb 12.7g/dL na última avaliação de junho/2016), reticulocitose (300.000/uL), hiperbilirrubinémia não conjugada (bilirrubina total 8.2mg/dL, direta 2.3mg/dL) e elevação da LDH (1261UI/L). O esfregaço de sangue periférico mostrava anisocitose, policromasia e eritroblastose.

O TAD foi positivo e o teste monoespecífico revelou eritrócitos revestidos por IgG (3+), IgM (3+), IgA (1+) e C3d (3+). O eluado mostrou panaglutinação. Excluídas as principais causas autoimunes, infeciosas e neoplásicas associadas a AHAI, foi levantada a suspeita de AHAI associada ao IFNa-2a, já descrita na literatura, pelo que foi solicitada a pesquisa da anticorpos dirigidos contra o fármaco que foi positiva.

A doente realizou transfusão de 1 unidade de concentrado eritrocitário e iniciou corticoterapia (prednisolona 1mg/kg/dia) com melhoria progressiva da anemia e dos sinais de hemólise, tendo tido alta em D12 com valor de hemoglobina de 11.7g/dL. Atualmente apresenta valores de hemoglobina normais, mantendo ainda corticoterapia em esquema de "desmame".

Discussão/Conclusão: A AHAI é uma complicação muito rara do tratamento com interferão. Apresentamos um caso de AHAI grave, de início tardio, secundária ao IFNa-2a, confirmada pela presença de anticorpos dirigidos contra o fármaco. Esta identificação é importante pelas suas implicações terapêuticas, já que limita a utilização futura do fármaco testado.

Os autores declaram a ausência de conflito de interesses.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO76

CONTRIBUTO DA CITOMETRIA DE FLUXO PARA O DIAGNÓSTICO DOS LINFOMAS NÃO HODGKIN

Adriana Roque[1]; Gilberto Marques[2]; Rita Reis[2]; Susana Pedreiro[3]; Sandra Silva[3]; Isabel Silva[3]; Marília Gomes[1]; Maria José Julião[4]; Lénia Jorge[1]; Artur Paiva[3]; Letícia Ribeiro[1]; Fernando Rodrigues[2]; Lígia Prado e Castro[4]
(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Unidade de Gestão Operacional de Citometria do Serviço de Patologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 4-Serviço de Anatomia Patológica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução e Objetivos: A histopatologia/imunohistoquímica (AP) constitui o *gold standard* no diagnóstico e caraterização dos linfomas não-Hodgkin (LNH), não estando a relevância da citometria de fluxo (CF), não obstante o seu crescente papel, ainda claramente estabelecida.
O objetivo deste trabalho centrou-se na avaliação do grau de concordância entre a CF e a AP no diagnóstico de LNH em biópsias excisionais de gânglios linfáticos (GGL) e massas.

Métodos: Analisaram-se retrospetivamente 74 amostras de GGL e 34 de massas com suspeita de diagnóstico de linfoma, sujeitas a avaliação por CF entre Julho/2015 e Junho/2016 (mediana etária 59,5 anos; 51,9% sexo masculino), para as quais estava disponível AP concomitante e após exclusão das amostras com linfoma de Hodgkin (n=18). A avaliação da concordância CF/AP foi efetuada pelo *Cohen's kappa test (STATAv.14.0).*

Resultados: A AP identificou LNH (AP+) em 55 casos (50,9%) e ausência (AP-) em 48 (44,4%), sendo a amostra insuficiente em 5.
A CF foi positiva para LNH (CF+) em 61 amostras (56,5%) (infiltração mediana=44,2% (0,9-95)) e negativa (CF-) em 47 (43,5%).
Dos 103 casos com AP conclusiva, 94 (91,3%) mostraram concordância entre a AP e CF (AP+/CF+ ou AP-/CF-), 6 (5,8%) apresentavam infiltração unicamente na CF (CF+/AP-) e 3 (2,9%) apenas na AP (CF-/AP+) (BDGC, B zona marginal e T periférico).
Dos 6 casos CF+/AP-, em 2 destes não foi valorizado o clone identificado por CF quer pela sua pequena dimensão quer pela ausência de outros achados clinico-patológicos; os restantes 4 foram identificados pela CF como linfoma T angioimunoblástico, BDGC, linfocítico e folicular.
A análise da concordância global entre a CF e AP (n=94) mostrou uma concordância muito boa na identificação de presença/ausência de infiltração por LNH (κ=0.8211). Na avaliação por subgrupos, a concordância foi similar entre os LNH-B e T, sendo superior quando a análise foi realizada em gânglios *vs* massas (κ= 0.8593 *vs* κ=0.6908).
Apenas num dos casos CF+/AP+ (n=52), o diagnóstico do subtipo de linfoma entre a CF e AP foi discordante (CF/AP) – folicular/BDGC (provável transformação).
A sensibilidade e a especificidade diagnósticas da CF (calculadas usando como definição de verdadeiro positivo/negativo o diagnóstico que conduziu à decisão terapêutica) foram de 93,7% e 92,9%, respetivamente.

Discussão e Conclusões: Estes resultados revelam um elevado grau de concordância entre a CF e AP. A CF apresentou elevada sensibilidade e especificidade, o que parece indicar que o seu uso concomitante com a histopatologia/imunohistoquímica poderá melhorar a acurácia diagnóstica dos LNH.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO77

UTILIZAÇÃO DE CATÉTERES VENOSOS CENTRAIS NO DOENTE HEMATOLÓGICO: ANÁLISE DE UM CENTRO HOSPITALAR

Filipa Mousinho[1]; Paula Sousa e Santos[1]; Erica Viegas[2]; Brenda Madureira[2]; Alice Reichert[1]; Ana Paula Gomes[1]; Rui Gaspar[1]; Fátima Falcão[3]; Fernando Lima[1]

(1-Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental; 2-Serviços Farmacêuticos do Hospital de S. Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental; 3-Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental; Instituto de Investigação do Medicamento (iMed.ULisboa) Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa)

Introdução: A grande maioria dos doentes internados com patologia hematológica aguda ou com massa tumoral volumosa, necessita de um acesso venoso de alto fluxo e duradouro. Para o efeito são utilizados catéteres venosos centrais (CVCs), que não são isentos de complicações, com destaque para a infeção da corrente sanguínea (ICS) e os fenómenos trombóticos.

Objetivos: Analisar a utilização dos CVCs no doente hematológico.

Material e Métodos: Estudo descritivo, observacional, retrospetivo para análise dos resultados de utilização de CVCs durante o ano de 2015 num Serviço de Hematologia. A base de dados foi elaborada em Excel e os dados foram tratados utilizando o programa SPSS 17.0.

Resultados: Num total de 297 internamentos de 97 doentes, foram colocados 105 CVCs não tunelizados em 47 doentes. A mediana de idade foi de 46 anos (21-92), 51,1% tinham > 65 anos e 53.2% eram do sexo feminino. A patologia mais frequente foi o linfoma presente em 53.2% (n=25), seguindo-se a leucemia aguda 25.3% (n=12), e outras 21.3% (n=10). A mediana de CVCs por doente foi de 4 (1-9). O motivo da colocação do CVC foi tratamento 81.6% (n=86), febre/infeção 12.4% (n=13), outros 5.7% (n=6). O tipo de CVC foi de acesso direto em 93.3% e reservatório subcutâneo em 6.7%. Não se verificaram complicações relacionadas com o procedimento. A mediana de permanência de CVC de acesso direto foi de 15 dias (1-69). O motivo da remoção foi alta hospitalar 44.8%, óbito com CVC funcionante 17.1%, sinais inflamatórios 15.2%, neutropenia febril 6.7%, mau funcionamento 5.7%, infeção 4.8%, outros 5.7%. A principal complicação foi a ICS 4.8% (n=5), confirmada com o isolamento do mesmo agente microbiológico na ponta do CVC removido. A densidade de incidência de Infeção Nosocomial da Corrente Sanguínea relacionada com CVC foi de 1.7‰ dias de internamento. Os microrganismos isolados foram Gram(+) 2, Gram(-) 2, fungo 1. Todos os casos responderam favoravelmente a terapêutica antimicrobiana, não se verificando óbitos relacionados com o CVC. No período da análise não foram diagnosticadas tromboses relacionadas com o CVC.

Conclusão: Na população analisada, a duração dos CVCs foi adequada. A incidência de infeção foi inferior a descrita na literatura, para este tipo de doentes. Apesar dos CVCs não tunelizados estarem associados a maior risco de infeção, os presentes resultados permitem manter esse tipo de CVC com alguma segurança, em associação com medidas rigorosas de assepsia antes, durante e após o procedimento, que contribuem para diminuir a incidência de infeção em doentes considerados de alto risco.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO78

SECREENING DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA: O RÁCIO VALOR ABSOLUTO / FRAÇÃO IMATURA DE RETICULÓCITOS DO PENTRA DX NEXUS

Joana Rita Silva Pinheiro[1]; Telma Nascimento[2]; Rogério Barreira[2]; Andreia Proença[3]; Patrícia Ferreira[2]; Ana Teresa Simões[2]; José Carlos Almeida[2]; Maria Letícia Ribeiro[2]
(1-2008; 2-Serviço de Hematologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra)

Introdução: Perante um hemograma, a suspeita de esferocitose hereditária (EH), anemia hemolítica mais comum, revela um aumento da concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), associada a reticulocitose e, esferócitos no esfregaço de sangue periférico. O seu diagnóstico passa pela exclusão de outras anemias hemolíticas esferocíticas, como a anemia hemolítica auto imune (AHAI). A confirmação é feita pelo teste de fragilidade osmótica e EMA. Atualmente, a maioria dos analisadores hematológicos calculam o valor absoluto de reticulócitos (RET#) e a sua fração imatura (IRF). O Pentra DX Nexus (HORIBA) fornece ainda diferentes intensidades de fluorescência (baixa, média e alta, respectivamente RET# L, M, H e também o IMM, células muito imaturas), o que permite o cálculo do IRF pela fórmula (RETM#+RETH+IMM#)/RET#.

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi obter uma metodologia de *screening* fácil e fiável para o diagnóstico de EH, com base na informação dada pelos parâmetros reticulocitários do equipamento Pentra DX Nexus (HORIBA),com enfase no rácio RET#/IRF.

Material e Métodos: Foi efetuado o estudo de 120 amostras de sangue em EDTAK3: 48 de doentes com: EH n=25, AHAI n=15, Beta Talassémias Intermédias (BTI) n=8; 30 sangues de cordão umbilical (SC) e 42 de indivíduos saudáveis (Ctr), todas processadas no Pentra DX Nexus.
A estatística descritiva de RET# e IRF para amostras de Ctr foi de 50±14.1 e 16.9±3; EH 266,5 ± 82,4 e 10,3 ± 3; AHAI 239,8 ± 123,2 e 18 ± 1,9; BTI 249,9 ± 70,3 e 43 ± 7,6; SC 188,9 ± 46 e 31,1 ± 4,1, respectivamente. Os valores de fluorescência, RETM#, RETH# e IMM#, que permitem calcular o IRF e a presença de eritroblastos tiveram resultados sempre mais altos nas amostras de SC (29.4) e BTI (30.3) *versus* Ctr (9.2), AHAI (11.3) e EH (6.5). Após o cálculo do rácio RET#/IRF, obtiveram-se diferenças estatisticamente significativas quando comparados os valores para EH (25.95 ± 2.88) e os dos outros grupos de amostras. A melhor sensibilidade e especificidade para diferenciar a EH das outras situações clínicas com reticulocitose obteve-se quando o RET#/IRF foi> 18.27.

Conclusão: Os valores de IMM foram muito altos em BTI e SC, elevando o IRF. Por sua vez, encontraram-se valores de IRF baixos na EH e, por isso o RET#/IRF aumentou, permitindo a diferenciação das outras situações clínicas, com muito boa sensibilidade e especificidade. A informação proporcionada pelos novos parâmetros reticulocitários permite aproveitar as vantagens do Pentra DX para o diagnóstico diferencial de EH de forma fiável e sensível.

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO79
IMPACTO DO RUXOLITINIB NO TRATAMENTO DE DOENTES COM MIELOFIBROSE

T. Mendes; C. Afonso; F. Lima
(Serviço de Hematologia Clinica -Centro Hospitalar Lisboa Ocidental)

Introdução: A mielofibrose primária (MF) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP), com incidência anual de 0.2 a 0.5 por 100.000 pessoas/ano. A sobrevida média varia entre 3.5 a 5.5 anos. A média de idade ao diagnóstico é 65 anos, sendo 70% dos casos diagnosticados em indivíduos com mais de 70 anos. A mielofibrose secundária a policitémia vera (PV) ou a trombocitémia essencial (TE) corresponde a uma evolução natural destas, sendo em tudo semelhante à primária e tratada da mesma forma.
Em fases mais avançadas da mielofibrose os doentes podem apresentar anemia, leucoeritroblastose ou leucopenia, bem como, esplenomegalia, fadiga e outros sintomas consumptivos resultantes da libertação de citocinas. O ruxolitinib foi aprovado para o tratamento da esplenomegalia e sintomas relacionados com mielofibrose primária e secundária em doentes adultoscom risco intermédio-2 e risco elevado (IPSS). Trata-se de um inibidor selectivo das cinases JAK 1 e 2, sendo que na mielofibrose ocorre desregulação da via de sinalização das JAK 1 e JAK 2 independentemente da presença de mutação JAK2V617F. O ruxolitinib inibe a sinalização JAK-STAT e a proliferação celular actuando deste modo no controlo da doença.

Objectivo: Caracterizar o impacto do tratamento com ruxolitinib na vida dos doentes com mielofibrose no que concerne à melhoria clínica e tolerância ao fármaco.

Material e métodos: Foi realizada consulta dos processos clínicos de todos os doentes diagnosticados com mielofibrose tratados com ruxolitinib no centro hospitalar. Identificaram-se 5 doentes que cumpriam estes critérios.

Conclusão: A média de idade dos doentes ao diagnóstico foi de 73.6 anos. Três doentes foram diagnosticados com MF primária e dois com MF secundária. Dos três com mielofibrose primaria, dois são estratificados como IPSS 4 e um IPSS 3. Relativamente à fibrose medular, um tem MF grau 4, três grau 3 e um grau 2. Exceptuando um doente que iniciou tratamento com ruxolitinib, todos os outros experimentaram terapêuticas prévias. A média de tempo de tratamento com ruxolitinib é de 9.2 meses, sendo que um doente interrompeu tratamento precocemente por toxicidade hematológica grave (anemia sob necessidade transfusional). Dos doentes avaliados, quatro tinham baço palpável inicialmente e em dois deles observou-se redução da esplenomegália durante o tratamento. Analiticamente todos tinham alterações no hemograma: anemia, mielémia ou trombocitopénia. Actualmente observa-se subida da hemoglobina com independência transfusional em um doente, redução da esplenomegalia em dois, bem como aumento das contagens plaquetares e hemoglobina em quatro dos cinco doentes. Estes resultados são encorajadores e estão de acordo com o descrito na literatura.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO80
DOENÇA INVASIVA BACTERIANA EM DOENTES ASPLÉNICOS

Ana Costa e Castro[1]; Teresa Ferreira[2]; Paula Correia[3]; Alexandra Dias[2]
(1-Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE; 2-Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE – Hematologia Pediátrica; 3-Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE – Infecciologia Pediátrica)

Introdução: A ausência ou redução marcada da função esplénica, por esplenectomia ou doença sistémica (como na doença falciforme), associa-se a um risco aumentado de infecções graves, em especial a microrganismos capsulados.

Objectivos: Caracterizar adoença invasiva bacteriana (DIB) na população pediátrica com asplenia funcional e/ou anatómica num hospital nível II.

Métodos: Estudo retrospectivo de crianças e adolescentes asplénicos com DIB, definida como infecção aguda com isolamento de agente bacteriano em local habitualmente estéril, entre Janeiro de 2004 a Julho de 2016. Analisados os dados epidemiológicos, distribuição etária, resultados microbiológicos, imunizações e profilaxia.

Resultados: Do total de 180 doentes asplénicos seguidos em consulta de hematologia durante este período (89% funcionais, 8% anatómicos e 3% funcionais e posteriormente anatómicos), 15 doentes apresentaram DIB: seis do sexo feminino, mediana de idades de 5 anos (mínimo 1; máximo 16 anos). Verificou-se uma incidência de 9% de DIB nos doentes com asplenia funcional e não se identificaram episódios de doença invasiva em doentes com asplenia anatómica.

Apresentação clínica: sépsis- 6 casos (4 com choque séptico; 1 com meningite associada), bacteriémia - 3 casos, osteomielite - 4 casos, meningite - 1 caso, pneumonia com empiema - 1 caso.
Os agentes bacterianos mais frequentemente isolados foram: Salmonella não typhi (5 casos), *Streptococcus pneumoniae* (3 casos), *Klebsiella pneumoniae* (2 casos) e *Enterobacter cloacae* (2 casos).
A mortalidade foi de 1/15: drepanocítico sem diagnóstico prévio, com choque séptico em contexto de doença invasiva pneumocócica (DIP).
Todos tinham imunização completa para o *Haemophilus influenzae b* (Hib) e meningococos C (MenC) à data da DIB. Dos 3 doentes que apresentaram DIP, 1 não tinha vacinação anti-pneumocócica (diagnóstico desconhecido de drepanocitose à data da DIB) e outro tinha vacinação incompleta. À data da DIB 3 doentes estavam sob profilaxia antibiótica correspondendo às crianças drepanocíticas com idade inferior a 5 anos.

Comentários: Pela maior gravidade da DIB nos doentes asplénicos é importante manter seguimento regular, incidindo na prevenção e diagnóstico precoce. A vacinação universal confere protecção contra doença invasiva por Hib e MenC, não se tendo identificado casos de DIB a estes agentes no nosso estudo. A DIB é mais prevalente nos doentes com asplenia funcional, nos quais existem outros mecanismos que condicionam uma maior suscepitibilidade a infecções.
Estudos multicêntricos prospectivos permitirão conhecer qual o impacto a longo prazo da profilaxia, vacinação e educação do próprio e dos cuidadores na incidência e consequências de DIB neste grupo particular de imunodeficientes.

Conflitos de interesse: nenhum reportado.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO81

AVALIAÇÃO DE MECANISMOS DE RESISTÊNCIA À AZACITIDINA NUM MODELO IN VITRO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Patrícia Corredeira[1]; Ana Cristina Gonçalves[2]; Joana Jorge[3]; Ana Pires[3]; Raquel Alves[2]; Ana Bela Sarmento-Ribeiro[4]
(1-Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); 2-Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); Centro de investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – CIMAGO, FMUC; CNC.IBILI, Universidade de Coimbra; 3-Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (FMUC); Centro de investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia – CIMAGO, FMUC; 4-Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra(FMUC); CIMAGO, FMUC; CNC.IBILI, Universidade de Coimbra; Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC))

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia complexa e heterogénea da célula progenitora hematopoiética, sendo a leucemia promielocítica aguda (LPA) um subtipo raro onde se observa a acumulação de promielócitos na medula óssea. Apesar dos bons resultados da terapêutica com o ácido *all-trans* retinóico (ATRA), um indutor da diferenciação, alguns doentes desenvolvem efeitos secundários e/ou resistência à terapêutica. Revelando a importância das alterações epigenéticas no desenvolvimento tumoral, encontram-se atualmente aprovados para síndrome mielodisplásica e em alguns casos de LMA o uso de hipometilantes como a 5-azacitidina (AZA) e a 2'-deoxy-5-decitabina (DAC). Contudo a eficácia destas terapias depende de factores como a metabolização e o transporte membranar dos fármacos para as células tumorais.

O objetivo deste trabalho foi avaliar os mecanismos moleculares envolvidos na resistência à Azacitidina na leucemia mieloide aguda, com especial interesse nos transportadores membranares e no desenvolvimento de resistência cruzada a outros análogos de nucleósidos (decitabina).

Neste trabalho utilizamos uma linha celular de LMA/LPA, as células HL-60, e uma sublinha resistente à Azacitidina, as células HL-60AZA. As linhas celulares em estudos foram incubadas na ausência de na presença de doses crescentes de Azacitidina e Decitabina [gama de concentração 5-200 µM], durante 72h. A proliferação e viabilidade celulares foram avaliadas pelo teste de exclusão azul de tripano. A morfologia celular foi avaliada por microscopia ótica (coloração May-Grünwald-Giemsa). Os níveis de expressão génica do transportador membranar *ABCG2* e da enzima *UGT1A1* foram determinados por PCR em tempo real. Os níveis de expressão proteica dos transportadores membranares da família ABC (P-gp e MRP1) e da proteína transportadora nuclear *major vault* (MVP) foram determinados por citometria de fluxo. Por fim, analisou-se o perfil de metilação de vários genes supressores tumorais através da técnica de MS-MLPA.

Os nossos resultados mostraram que a Azacitidina induziu um efeito citostático e citotóxico, sendo o IC_{50} na linha celular resistente (HL-60AZA) de 187,1 µM, ou seja 3,2x superior ao das células sensíveis (HL-60 58,5 µM). A avaliação do perfil de metilação não revelou diferenças entre as linhas celulares estudadas. Contudo, nas células resistentes observamos um aumento significativo dos níveis de expressão proteica de transportadores de efluxo (P-gp, MRP1 e MVP) e uma tendência para aumento dos níveis de expressão dos genes *ABCG2* e *UGT1A1.*

A Decitabina induziu um efeito citostático e citotóxico dependentes do tempo e da linha celular. Na linha celular sensível o IC_{50} foi de 46,9 µM, enquanto que para as células resistentes HL-60AZA o IC_{50} foi de 5195 µM. Observou-se assim uma resistência cruzada à Decitabina nas células HL-60AZA, com um IC_{50} 110,8 vezes superior ao das células sensíveis.

Em conclusão, os nossos resultados sugerem o envolvimento dos transportadores de efluxo no desenvolvimento de resistência à azacitidina na leucemia mieloide aguda, com aquisição de resistência cruzada a fármacos da mesma família farmacológica.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO83

ÍNDICE DE PROGRESSÃO PARA LEUCEMIA AGUDA (IPLA) – UM NOVO ÍNDICE DE PROGNÓSTICO EM SMD?

Emília Cortesão[1]; Ana Cristina Gonçalves[2]; Rita Tenreiro[3]; André Barbosa Ribeiro[1]; Catarina Geraldes[1]; Nuno Costa e Silva[4]; Maria Letícia Ribeiro[3]; José Nascimento Costa[5]; Ana Bela Sarmento-Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia, CHUC; FMUC; CIMAGO; 2-Biologia Molecular Aplicada e Clínica Universitária; CIMAGO; 3-Serviço de Hematologia, CHUC; 4-Serviço de Patologia Clínica, CHUC; FMUC; 5-CHUC; FMUC; CIMAGO)

O *International Prognostic Scoring System* (IPSS) tem sido o índice *standard* para estratificar os doentes com Síndrome Mielodisplásica (SMD) desde 1997. Outros modelos têm sido elaborados para melhorar a estratificação do risco. No entanto, os modelos de prognóstico actualmente utilizados em SMD não permitem identificar os doentes de baixo risco com mau prognóstico e, que possam beneficiar de terapêutica mais precoce ou agressiva.

Neste sentido, o objectivo deste trabalho foi a caracterização celular e molecular de um novo índice de prognóstico em doentes com SMD.
Avaliámos as características de 102 doentes com o diagnóstico de SMD *de novo*. Os doentes têm idade mediana de 74 anos (22-89), com uma razão Masculino:Feminino de 0,8. Os subtipos segundo a Organização Mundial de Saúde são: Citopenia Refractária com displasia multilinha (CRDM) (n=52), Citopenia Refractária com displasia unilinha (CRDU) (n=12), Anemia Refractária com Excesso de Blastos (AREB)-1 (n=8), AREB-2 (n=8), Anemia Refractária com Sideroblastos em Anel (n=6), Síndrome 5q- (n=4) e Leucemia Mielomonocítica Crónica (n=12), com o seguinte IPSS: baixo (n=37), intermédio-1 (n=39), intermédio-2 (n=10) e alto (n=1). Nestes doentes, foram analisados vários parâmetros: hematológicos (leucócitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, blastos e sideroblastos em anel), bioquímicos (eritropoietina, β2-microglobulina, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, LDH), celulares (caracterização da célula estaminal hematopoiética, CD34/CD117/CD123/GlicoP/IL-6/TNFa) e moleculares (perfil de metilação dos genes *p15*, *p16*, *DAPK*, *R1*, *R2*, *R3* e *R4* e avaliação de moléculas reguladoras da apoptose BCL-2, BAX, TRAIL, R1, R2, R3, R4, FAS, Survivina, Caspase 3, Cit C, GlicoP, p53).

Do total da amostra de 102 doentes, com um *follow-up* de 54 meses, 11 evoluíram para Leucemia Mieloblástica Aguda (LMA), sendo 7 com AREB-2, 2 com CRDM, 1 doente com AREB-1 e outro com LMMC. Verificou-se que os indivíduos com evolução para LMA apresentavam uma maior % de sideroblastos em anel e blastos; *scores* mais altos no IPSS, IPSS-R e WPSS; trombocitopenia, níveis de eritropoietina mais elevados e maior expressão de CD34/CD117/IL-6, do que os doentes que não progrediram.

A cada um destes parâmetros que se encontrava alterado foi atribuído a pontuação de um ponto, tendo-se obtido um novo índice de prognóstico, que denominamos de Índice de Progressão para Leucemia Aguda (IPLA). Verificámos que os doentes pertencentes aos subtipos que apresentavam as pontuações mais elevadas foram os que evoluíram para LMA (AREB-1, AREB-2 e CRDM).

Em suma, este índice pode contribuir para avaliar o risco de progressão para LMA, traduz a heterogeneidade da SMD e a sua etiologia multifactorial, pelo que a existência de muitos parâmetros alterados pode não só contribuir para a etiopatogenia da SMD como determinar a potencial transformação leucémica.

Sem conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO84

DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO (MM) SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS (TPH) ALOGÉNICO: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Daniela Alves; Isabel Pereira; Ana Alho; Manuel Neves; Graça Esteves; Fernanda Lourenço; Raul Moreno; Ana Garção; Anabela Rodrigues; Clara Juncal; João Raposo; José Alves do Carmo; João Lacerda; Carlos Martins
(CHLN - Hospital de Santa Maria)

Introdução: Os doentes com leucemia a plasmócitos e com MM resistente ou em progressão após terapêuticas standard têm uma baixa probabilidade de sobrevivência. O TPH alogénico pode ser uma terapêutica curativa nestes doentes.

Métodos: Análise retrospectiva do efeito terapêutico do TPH alogénico em doentes com leucemia a plasmócitos e MM resistente ou em progressão.

Resultados: Entre 1996 e 2015 foram submetidos a TPH alogénico 27 doentes com mediana de idades de 44 (37-70) anos. Destes, 20 tinham MM e 7 apresentavam critérios de leucemia a plasmócitos. Prognóstico: 15 doentes tinham ISS disponível. ISS1=5, ISS2=3, ISS3=7. 14 doentes tinham citogenética disponível: Hiperdiploidia=3, t(4;14)=2, del17p=2, Amp1=1.
Em 24 doentes havia informação sobre tratamentos prévios: mediana de 4 linhas (1-11), 55.6% foram tratados com regimes contendo bortezomib; 48,1% contendo talidomida e 25.9% contendo lenalidomida. 19/27 doentes realizaram TPH autólogo, 8 dos quais realizaram esta técnica 2 vezes. Oito doentes (prévios a 2004) não realizaram TPH autólogo por doença resistente/em progressão com as terapêuticas disponíveis na altura. Quatro destes doentes estão vivos.
21 doentes (77,8%) tinham resposta pré-transplante avaliada/disponível: doença estável-9.5%; doença em progressão-53,4%; resposta parcial–23,8%; muito boa resposta parcial–9,5%; resposta completa–4,8%.
Em relação ao tipo de dador, 63% receberam TPH de dador familiar HLA-compatível, 29,5% de dador não familiar 9/10 ou 10/10 e um doente de dador familiar haploidentico. O condicionamento foi de intensidade reduzida em 92% dos doentes.
Intercorrências pós-TAPH: infecção-70,3% dos doentes, com uma morte nesse contexto. 15 doentes desenvolveram doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) agudo, dos quais 8 tiveram Grau II-IV. 10 doentes tiveram DECH crónico, moderado/grave em 3 doentes.
Com uma mediana de seguimento de 18 meses, 16 doentes faleceram: 7 por progressão, 4 por infecção e os restantes por hemorragia intra-craniana, enfarte agudo miocárdio, hepatite tóxica e toxicidade/disfunção multi-orgânica. 5 doentes faleceram antes de D+100, correspondendo a taxa de morte relacionada com o transplante (MRT) de 18,51%.
A mediana de sobrevivência livre de progressão (SLP) foi de 10 meses e a mediana de sobrevivência global (SG) foi de 30 meses. A SG aos 2 e 3 anos foi de 54.6% e 49.7%, respectivamente. A SLP foi idêntica aos 2 e aos 3 anos – 24.2%, uma vez que a maioria dos eventos progressão/morte ocorrem até aos 21 meses.

Conclusão: Num grupo de doentes jovens com leucemia a plasmócitos e MM de muito mau prognóstico, o TPH alogénico ofereceu a possibilidade de cura a pelo menos 25% dos doentes. Apesar da toxicidade do procedimento, esta é uma terapêutica que deve ser considerada num grupo seleccionado de doentes.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO85

EFEITO BENÉFICO DO RUXOLITINIB NA ARTRITE ASSOCIADA A NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA CALR+: UM CASO CLÍNICO.

Henrique Coelho[1]; Edsa Carneiro[2]; Miguel Guerra[1]; Edsa Carneiro[1]; Taciana Videira[1]; Patricia Pinto[1]
(1-Centro Hospitalar Vila Nova Gaia; 2-Centro Hospitalar Vila Nova Gaia)

Introdução: As neoplasias mieloroliferativas caracterizam-se por um conjunto de sintomas debilitantes decorrentes da esplenomegalia e da libertação de citoquinas, incluindo dor abdominal, saciedade precoce, emagrecimento, prurido e fadiga. Neste contexto, a dor óssea localizada é um sintoma pouco frequente que carece de um estudo complementar que permita a exclusão de outras causas. A poliartrite associada à mielofibrose é extremamente rara e existem alguns casos descritos com resposta à hidroxiureia e à radioterapia.

Objetivo: Descrever, pela primeira vez, a eficácia terapêutica do Ruxolitinib na poliartrite associada à mielofibrose primária.

Caso Clínico: Apresenta-se um caso clínico de um homem com 52 anos de idade, sem antecedentes clínicos relevantes, avaliado, em 2013, em contexto de perda ponderal significativa, esplenomegalia, pancitopenia e presença de células imaturas mieloides no sangue periférico.
A avaliação medular demonstrou fibrose grau 2-3, assim como infiltração por 39% de células linfóides das quais 77% de linhagem B, com imunofenótipo compatível com linfoma da zona marginal ou do manto. No cariótipo convencional foram detectadas alterações estruturais dos cromossomas 6 e 12. A avaliação por FISH excluiu a presença do rearranjo IGH/CCND1. No estudo molecular foi excluída a presença das mutações JAK2 V617F e MPL. Na TAC toraco-abdomino-pélvica era evidente uma esplenomegalia de 22cm e ausência de adenomegalias.
Assumindo-se como possível o diagnóstico de Mielofibrose primária como causa das alterações clínicas e analíticas encontradas, iniciou-se tratamento com Hidroxiureia (1000mg/dia). Após 4 meses de terapêutica, com aumento gradual da dose de Hidroxiureia, o doente mantinha citopenias, esplenomegalia sintomática e desenvolveu um quadro de dores articulares, inicialmente restrito às mãos. Foi realizada esplenectomia cujo exame histológico demonstrou hematopoiese extra-medular esplénica maciça e envolvimento esplénico e ganglionar (hilo esplénico) por Linfoma da zona marginal (CD5+).

Nos 6 meses após a cirurgia, verificou-se melhoria laboratorial e normalização do peso corporal, mantendo-se, contudo, agravamento das queixas de dor articular, a que associou rigidez matinal marcada. Por ecografia, demonstrou-se a presença de tenosinovite inflamatória dos tendões flexores dos dedos das mãos simétrica, compatível com eventual doença reumática inflamatória sistémica. Não foram encontradas alterações na radiografia das mãos e o eletromiograma foi normal. O estudo analítico não mostrou evidencia de síndrome inflamatório com Fator Reumatoide e anticorpos anti-CCP negativos.
Perante as hipóteses diagnosticas de artrite reumatoide seronegativa primária inaugural ou artrite associada a doença hematológica, iniciou-se tratamento de corticoterapia em dose moderada e posteriormente, associou-se salazopirina até 3 g/dia, com aparente resposta inicial, mas falência posterior.
Após um ano de seguimento na consulta de Reumatologia e perante a possibilidade de a situação reumatológica se enquadrar num quadro secundário a doença hematológica primaria foi pedida a mutação CALR, nessa altura identificada como podendo estar associada às neoplasia mieloproliferativas, que se revelou positiva.

O tratamento com salazopirina e prednisolona foi descontinuado e o doente iniciou Ruxolitinib (40mg/dia), observando-se uma melhoria significativa das queixas reumatológicas, manutenção do perfil hematológico e uma ausência de efeitos adversos durante os 6 meses de tratamento, entretanto, decorridos.

Conclusão: Este caso clínico sugere a hipótese da presença do diagnóstico de uma poliartrite seronegativa associada à mielofibrose e este é o primeiro caso descrito em que o tratamento com Ruxolitinib se mostrou eficaz na remissão das queixas articulares, apesar da presença simultânea de uma neoplasia linfoproliferativa.

Os autores declaram não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO86

QUADRO PRECOCE DE ANEMIA HEMOLÍTICA EM BEBÉ COM DREPANOCITOSE: CO-HERANÇA DE ALTERAÇÕES DE PERMEABILIDADE DE MEMBRANA DO ERITRÓCITO

Fátima Oliveira; Tabita Magalhães Maia; Maria João Mendes; João Gomes; Elizabete Cunha; Ana Oliveira; Luis Relvas; Janet Pereira; Celeste Bento; M. Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE)

Introdução: A drepanocitose SD (HbSD) resulta da heterozigotia composta envolvendo duas mutações do gene HBB: HbS (β6Glu>Val) e HbD (β121Glu>Gln), sendo a clínica semelhante à drepanocitose SS. O "switch" da cadeia globínica gama para a beta é concluído por volta dos 6 meses de idade, e como tal é expectável que os sintomas surjam nesta altura. O aparecimento de anemia hemolítica severa em idades mais precoces, especialmente na ausência de sintomas sugestivos de crises vaso-oclusivas (CVO) (datilite, sequestro esplénico, infeção), deve levar à investigação de outras causas.

Objetivo: Relato de caso de uma bebé com HbSD com anemia hemolítica de início precoce devido à co-herança de duas outras alterações que predispõem à hemólise.

Métodos: Menina de 3 meses de idade, de ascendência angolana e indiana, que recorreu à consulta por diagnóstico de HbSD, efetuado no 1º mês de vida no decurso de estudo por má progressão ponderal. História pregressa de necessidade transfusional em duas ocasiões distintas, ambas em contextos infeciosos, sem nunca ter evidenciado sintomas sugestivos de CVO. Antecedentes familiares de mãe portadora de HbS e pai portador de HbD, ambos assintomáticos e sem alterações analíticas. Foram realizados estudos moleculares por Next Generation Sequencing (NGS) com painel de genes selecionados para anemias hemolíticas congénitas e as variantes patológicas encontradas foram confirmados por Sanger.

Resultados: À data da consulta, 3 meses de idade, apresentava anemia normocítica normocrómica (Hb 8,2g/dL) com reticulocitose ($245x10^9$/L) e aumento da LDH (943U/L). O esfregaço de sangue periférico mostrava anisopoiquilocitose marcada com presença de drepanócitos, micrócitos e algumas células em alvo, policromasia e alguns eritroblastos. Apesar de transfusão prévia 3 semanas antes, foi realizado estudo das hemoglobinas por HPLC tendo revelado perfil ADFS com HbD 14,4%, HbF 11,5%, HbS 10,5% e HbA2 2,6%. A sequenciação do gene HBB revelou heterozigotia composta para as mutações c.20A>T;p.Glu7Val e c.364G>C;p.Glu122Gln, confirmando o diagnóstico de HbSD. O estudo por NGS identificou duas mutações patológicas em heterozigotia, uma no PIEZO1:c.C7426T:p.R2476C, de origem materna, e outra no EPB41:c.G1226A:p.R409H, de origem paterna.

Conclusão: A drepanocitose não é expectável que apresente alterações clinicas no primeiro mês de vida, pelo que, na presença de anemia hemolítica nesta idade, era fundamental pesquisar outras causas. As mutações patológicas identificadas por NGS em heterozigotia (gene PIEZO1 e gene EPB41) codificam duas proteínas envolvidas na permeabilidade e estabilidade da membrana do eritrócito, respetivamente. Assim, é provável que o efeito cumulativo da hemoglobinopatia SD com as alterações na permeabilidade e no citoesqueleto da membrana resulte numa maior fragilidade dos eritrócitos, justificando a hemólise em idade tão precoce, na ausência de CVO.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO87

CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS CONGÉNITAS DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO POR PAINEL DE NGS

Celeste Bento[1]; Ana Catarina Oliveira[1]; Luis Relvas[1]; Janet Pereira[1]; Elizabete Cunha[1]; Teresa Fidalgo[1]; Licinio Manco[2]; Patricia Martinho[1]; Margarida Coucelo[1]; Rafael del Orbe[3]; Tabita Magalhães Maia[1]; M. Leticia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Centro de Investigação em Antropologia e Saúde (CIAS), Universidade de Coimbra; 3-BioCruces Health Research Institute, Bilbao, Espanha)

O diagnóstico de Anemias Hemolíticas Congénitas (AHC) pode ser bastante complexo, sobretudo na ausência de história familiar ou quando o esfregaço de sangue periférico (ESP) não é informativo. Os parâmetros hematológicos juntamente com o ESP permitem-nos escolher os testes de screening adequados às diferentes AHC, e dar-nos alguma indicação de quais os genes a sequenciar para confirmação diagnóstica. No entanto, a sequenciação por Sanger para além de morosa fica bastante dispendiosa e em alguns casos não é conclusiva ou não nos permite avaliar a variabilidade fenotípica inter e intra-familiar. Atualmente a utilização de painéis de genes para sequenciação por Next Generation Sequencing (NGS) permite de um modo mais rápido e com menos custos, sequenciar em simultâneo todos os genes descritos em associação com a patologia em estudo, permitindo também identificar eventuais moduladores de fenótipo.

Objectivos: Identificar a causa molecular num grupo de 14 indivíduos com AHC.

Metodologia: Foram estudados 14 indivíduos com AHC, após obtenção do consentimento informado. Foi usado um painel de NGS com 24 genes (exões e regiões adjacentes) descritos como associados a AHC (del Orbe et al, 2015). Em todas as amostras foram excluídas as AHC mais comuns usando a metodologia convencional. As variantes encontradas por NGS que não tinham ainda sido descritas como patogénicas, foram classificadas por análise *in sillico*. Todas as variantes patogénicas foram confirmadas por sequenciação de Sanger e, quando possível, realizados estudos familiares.

Resultados: Todas as amostras apresentaram um elevado número de alterações sendo a maioria polimorfismos frequentes (média de 320/amostra) ou variantes classificadas como provavelmente benignas (media de 25/amostra). Oito amostras apresentaram variantes patológicas que podem justificar o fenótipo: foram identificadas em 3 amostras heterozigotias compostas para mutações no gene *SPTA1*, em 3 uma combinação de mutações em diferentes genes afetando a estrutura da membrana e em outra uma heterozigotia composta para duas mutações *missense* no gene *CDAN1*, não descritas anteriormente. Num caso de drepanocitose com anemia hemolítica no período neo-natal foi detetada, em heterozigotia, uma mutação no gene *PIEZO1 e* uma mutação no gene *EPB41*. Em cinco amostras não foram detetadas mutações patológicas, numa amostra foi encontrada apenas uma mutação *missense* em heterozigotia, no gene *NT5C3A.*

Conclusões: Das 14 amostras estudadas com AHC foi possível estabelecer o diagnóstico molecular em apenas 8, sendo a maioria devida a mutações nos genes associados a membranopatias. Este estudo permitiu concluir que este é o método mais rápido, económico e completo para caracterização molecular de AHC, após exclusão das causas mais frequentes. Os casos que continuam sem diagnóstico devem ser estudados por sequenciação exómica ou genómica de modo a identificar novos genes que possam ser adicionados ao painel.

Sem conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO88

O IMPACTO DAS ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS NOS ACHADOS CLÍNICO-LABORATORIAIS E NA SOBREVIDA DE DOENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA- B

Rodolfo Ferreira[1]; Gisela Ferreira[2]; João Figueiredo[3]; Lénia Jorge[4]; Letícia Ribeiro[2]; Artur Paiva[5]; Armando Caseiro[3]
(1-Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Coimbra Health School; 2-Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Coimbra Health School; 4-Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 5-Coimbra Health School; UGOC-Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A deteção de alterações citogenéticas recorrentes têm sido de extrema relevância para o esclarecimento da heterogeneidade clínica da LLC-B, tendo as deleções 11q, 13q, 17p e a trissomia 12 valores de prognóstico conhecidos e desempenhando importantes papéis na patogénese e evolução da LLC-B.

Objectivos: Analisar o impacto da presença/ ausência das alterações citogenéticas (deleção 13q, 11q, 17p e trissomia 12), nos parâmetros hematológicos e bioquímicos, assim como nas comorbilidades autoimunes, hipogamablobulinémia, sobrevida livre de terapêutica e global, subdivididas pelo grau de prognóstico associado.

Material e Métodos: Análise retrospetiva e descritiva de 227 doentes (130 homens; 97 mulheres) diagnosticados com LLC-B e com caracterização citogenética ao momento de diagnóstico. Os doentes foram distribuídos em 5 grupos mediante a presença e tipo de alterações citogenéticas: 1) Grupo controlo: LLC-B sem alterações citogenéticas ao diagnóstico (n = 73), 2) LLC-B com alterações citogenéticas de bom prognóstico ao diagnóstico (n = 58), 3) LLC-B com alterações citogenéticas de prognóstico intermédio ao diagnóstico (n = 37), 4) LLC-B com alterações citogenéticas de mau prognóstico ao diagnóstico (n = 59), 5) LLC-B com alterações citogenéticas secundárias (n =26). Análise estatística dos resultados foi realizada utilizando o programa *IBM SPSS Statistics 21*.

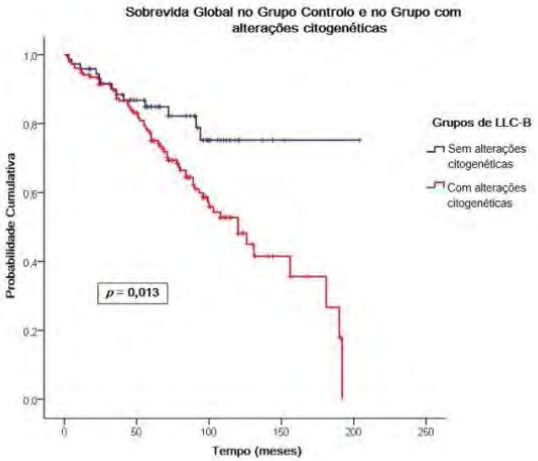
Discussão/Conclusão: A ausência de alterações citogenéticas na LLC-B confere maior sobrevida livre de terapêutica e global. Tanto a ausência de alterações citogenéticas, como a presença da alteração citogenética secundária del(13q) estão associadas a estadio Rai de baixo risco e maior sobrevida livre de terapêutica. As alterações citogenéticas de mau prognóstico estão estatisticamente associadas a valores aumentados de leucócitos, linfócitos, prolinfócitos, β2-M e valores diminuídos de plaquetas no momento anterior à terapêutica. Estas alterações citogenéticas estão ainda associadas a estadio Rai de alto risco e a menor sobrevida livre de terapêutica e global. A presença de alterações citogenéticas secundárias estão estatisticamente associadas a valores aumentados de prolinfócitos ao diagnóstico, assim como a valores aumentados de leucócitos, linfócitos, prolinfócitos e valores diminuídos de plaquetas, no momento anterior à terapêutica. Estas alterações citogenéticas secundárias estão ainda associadas a menor sobrevida livre de terapêutica. A alteração citogenética secundária mais frequente foi a del(17p) e maioria das alterações citogenéticas adquiridas no decurso da doença (63,2%) são de mau prognóstico.

Os dados encontrados na nossa população vão ao encontro daquilo que está descrito na literatura.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

Figura 1



SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO89

MIELOMA MÚLTIPLO NO DOENTE JOVEM – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, FATORES PROGNÓSTICOS E RESULTADOS TERAPÊUTICOS

Adriana Roque[1]; Gisela Ferreira[1]; Luís Rito[1]; Emília Magalhães[1]; Marília Gomes[1]; José Pedro Carda[1]; Marta Pereira[1]; Raquel Guilherme[1]; Emília Cortesão[1]; Ana Isabel Espadana[1]; Marta Duarte[1]; Maria Andrade[2]; Paula Rocha[2]; Conceição Constanço[2]; Helena Vitória[2]; Ana Bela Sarmento[1]; Catarina Geraldes[1]; Letícia Ribeiro[1]
(1-Serviço de Hematologia Clínica - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Hematologia Clínica – Centro Hospitalar de Tondela-Viseu)

Introdução e Objetivos: Os doentes com Mieloma Múltiplo (MM) apresentam uma mediana etária ao diagnóstico de 70 anos, sendo escassos os estudos que analisam coortes de doentes jovens, bem como dados relativos à sua evolução clínica.

Métodos: Análise retrospetiva de 55 doentes com MM sintomático e ≤50 anos tratados numa instituição entre Janeiro/2005 e Dezembro/2015. Foi analisada a apresentação clinica, fatores prognósticos, terapêutica, toxicidades e sobrevivências global (OS) e livre de progressão (PFS). A análise estatística foi realizada utilizando o *software STATAv14.*

Resultados: A mediana etária ao diagnóstico foi de 46 anos (28-50), sendo 58% do sexo masculino, 5% com *performance status* (ECOG)≥2 e 31% classificavam-se como ISS=2 e 36% como ISS=3.
Ao diagnóstico, 25% dos doentes apresentavam *clearance* de creatinina<40mL/min, 49% doença óssea e 29% doença extra-medular (EMD). Dos doentes com avaliação citogenética, 57% (8/14) apresentavam citogenética desfavorável e 50% marcadores imunofenotípicos de prognóstico favorável ($CD27^+$ (8/17), $CD28^-$ (11/18) e $CD117^+$ (9/18)).
A maioria (63%) foi tratada com ≥2 linhas terapêuticas (mediana=4 (1-8)) e 38% realizaram radioterapia. Como terapêutica de 1ª linha, 55% receberam quimioterapia convencional, 42% um esquema que incluía bortezomib e 2% talidomida.
Não existiram diferenças significativas entre os grupos tratados com bortezomib vs quimioterapia relativamente à OS (p=0.24) e à percentagem de doentes que atingiram RC/VGPR após 1ª linha (p=0.25).
A consolidação com transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TPH) foi efetuada em 82% dos doentes, apresentando estes uma OS significativamente superior (p=0.0002), embora sem diferenças no que concerne à PFS (p=0.10) e à % em RC/VGPR à data do último follow-up (p=0.41).Esquemas subsequentes que incluíram talidomida/lenalidomida foram aplicados em 40% dos doentes, sem diferenças significativas na OS (p=0.32).
Apenas 18% dos doentes evidenciaram toxicidades graus 3/4 (CTCAEv4.03), predominantemente hematológica.
A PFS mediana após a primeira resposta foi de 25,9 meses, sendo que à data do último follow-up (mediana=47 meses), 36% estavam sob tratamento e 42% apresentavam RC/VGPR. A OS foi de 36% e 13% aos 5 e 10 anos, respetivamente.

Discussão e conclusões: Com este estudo, caracterizou-se uma coorte de doentes jovens com MM e verificou-se que a maioria não apresentava fatores prognósticos desfavoráveis, com exceção de uma maior incidência de EMD (29%) comparativamente à descrita na literatura (13%). Esta população de doentes apresentaram OS superiores às descritas para o MM em geral, apesar de apenas cerca de 40% terem realizado indução com novos fármacos.

Conflitos de interesse: Alguns dos autores receberam honorários de várias empresas farmacêuticas pela participação como consultores ou palestrantes.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO90

COMPARISON OF EXTRACELLULAR VESICLES ISOLATION PROTOCOLS FROM THE PLASMA OF PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: SIZE CHARACTERIZATION, EXPRESSION OF EV MARKERS AND MICRORNAS

Vanessa Pinto[1]; Rui Bergantim[2]; José Eduardo Guimarães[3]; Hugo Seca Teixeira[1]; Helena Vasconcelos[1]
(1-I3s/Ipatimup; 2-Centro hospitalar de São João, Porto; 3-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar de São João, Porto)

Multiple myeloma (MM) is a plasma cell malignancy characterized by uncontrolled production of monoclonal immunoglobulins within the bone marrow. Despite the recent major treatment advances, obtained with the introduction of new therapeutic agents such as bortezomib and lenalidomide, drug resistance is a major obstacle to therapeutic success. Therefore, it is urgent to identify biomarkers of MM drug resistance.

Extracellular vesicles (EVs) (including microvesicles and exosomes) are released by various cell types, contributing to intercellular communication. Tumor cells such as MM cells also release EVs, whose cargo may be transferred into recipient cells. Importantly, the presence of markers in the circulating EVs shed by tumor drug resistant cells, including particular microRNAs such as miR-21, may allow the detection of biomarkers of drug resistance.

Therefore, this study aimed at optimizing a protocol for the isolation of EVs from plasma samples of MM patients. Thus, a comparison of protocols was carried out, including ultracentrifugation, a commercial kit (ExoQuick) and size exclusion chromatography (SEC) columns. The isolated EVs were characterized in terms of size by dynamic light scattering (DLS) and transmission electron microscopy (TEM), and analyzed for EV markers such as Hsp70, CD63 and CD9 (by Western Blot). Finally, the expression levels of miR-21 and miR-16 was attempted (by qRT-PCR).

All the three protocols allowed the isolation of EVs, but with distinct sizes. The ultracentrifugation protocol allowed the isolation of EVs together with lipoproteins. In addition, this protocol had the disadvantage of requiring an ultracentrifugation for several hours. The ExoQuick kit allowed higher yields of EVs to be recovered and it was a much quicker protocol than the ultracentrifugation one; however, it only isolated the exosomal-like vesicles (smaller) which are precipitated by the ExoQuick reagent. The SEC protocol was the preferred approach, since it enabled a rapid isolation of EVs with various sizes. Finally, preliminary results indicated that RNAse treatment is necessary when analysing miRs from EV samples. In addition, when pre-treating samples with RNase, the three protocols seem to allow detecting similar levels of miRs. Future work will analyze the levels of miR-21 in plasma samples of drug resistant MM patients *versus* drug sensitive ones.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO91

IMPLICAÇÕES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DE LINFOMAS B DE ALTO GRAU COM REARRANJO MYC, BCL6 E/OU BCL2- EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Gisela Ferreira; Maria João Mendes; Luís Francisco Araújo; José Carlos Almeida; Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: Os linfomas B de alto grau com rearranjos *MYC*, *BCL2* e/ou *BCL6*(LBAG) consistem num espectro heterogéneo de neoplasias de células B, clinicamente agressivas, com baixas taxas de resposta a tratamento, sobrevidas livre de terapêutica e global.

Objectivo: Descrição das características clínicas, morfológicas, imunocitoquímicas, citogenéticas, terapêutica, respectiva resposta e sobrevida global de 3 casos de LBAG.

Doentes e métodos: Análise retrospectiva de 3 doentes com LBAG diagnosticados entre Agosto/2011 e Agosto/2016. *Follow-up* médio de 14.20 meses.
Rearranjos dos genes *MYC*, *BCL2* e/ou *BCL6* foram confirmados por *FISH* (sonda LSI *MYC dual-color breakapart* e sonda *dual color dual fusion MYC* e *IGH;* sonda *dual color dual fusion BCL2* e *IGH* e sonda *breakapart BCL6*). LBAG foi definido ≥ 20% núcleos em interfase com sinais de *breakapart* para *MYC*, *BCL2* e/ou *BCL6.*
A sobrevida global foi definida como o tempo decorrido desde a biopsia até à morte.

Resultados: As características demográficas, clínico-laboratoriais, terapêutica e respectiva resposta estão ilustradas na tabela 1.*A doente 1 não era elegível para consolidação de resposta com Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos pelo que, após obtenção de RC documentada por PET-CT, permaneceu em vigilância. Durante o seguimento desenvolveu Leucemia Mielóide Aguda Secundária, para a qual fez apenas tratamento de suporte.*
A sobrevida global média foi de 1.05 (mín 0.15, máx 2.83) anos.

Discussão/Conclusões: A nossa coorte de doentes expressa a heterogeneidade na apresentação e o comportamento clínico agressivo deste grupo de neoplasias, com respostas insatisfatórias à quimioterapia intensiva.
A compreensão dos mecanismos e eventos genéticos que medeiam o desenvolvimento dos LBAG poderá permitir o surgimento de novos alvos terapêuticos e a indução de melhores respostas.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

	Doente 1	Doente 2	Doente 3
Idade (anos)	57	52	36
Género	Feminino	Feminino	Feminino
Antecedentes patológicos	Irrelevantes	Linfoma Difuso de Grandes Células B em 1.ª Remissão Completa após R-CHOP e R-ICE + RT	Linfoma Folicular Grau 3a refractário a R-CHOP
Estadio Ann Arbor	IV-A	IV-B	IV-B
IPI	4	3	3
Lactato Desidrogenase (N 313-618)	522	970	1896
Infiltração do SNC	Sim	Não	Não
Infiltração medular	Não	Não	Não
Morfologia e Imunocitoquímica *(Figura 1)*	Apagamento completo da arquitectura do gânglio com padrão difuso. Células linfoides grandes, com núcleos irregulares, com 1 ou mais nucléolos salientes, eosinófilos. Altos índices mitóticos e apoptóticos formando "céu estrelado". CD20, PAX, CD10 e BCL6 positivos. Expressão heterogénea BCL2. Ki67 100%	Arquitectura totalmente apagada pela presença de uma neoplasia linfoide constituída por células grandes que se dispõem em tealha. Numerosas figuras de mitose e de apoptose. Presença ocasional de células maiores, às vezes multinucleadas, com núcleos atípicos. Numerosos macrófagos dispersos com detritos celulares no citoplasma (céu estrelado). As células linfoides exprimem de um modo difuso CD20, PAX5, BCL2, BCL6 e MUM1. Ki67 90%. Expressão fraca nuclear e focal de c-Myc.	Arquitectura totalmente apagada por proliferação linfoide neoplásica, de padrão difuso e com aspectos em "céu estrelado" devido a exuberante apoptose com macrófagos contendo detritos celulares. Células de tamanho intermédio com núcleos arredondados monomórficos, contendo vários nucléolos. Índice mitótico elevado. CD20 CD79a, CD10, BCL5 e BCL2 positivos. Ki67 90%.
Citogenética (*FISH*)	Rearranjo para c-MYC, IGH/BCL2 e BCL6.	Rearranjo para c-MYC e IGH/BCL2.	Rearranjo para c-MYC e IGH/BCL2.
Tratamento	Indução com R-HyperCVAD. Terapêutica de 2.ª linha com Promace-Cytabom.	Indução com HyperCVAD	Indução com: HyperCVAD Reindução: R-EPOCH 3.ª linha: GEM-P
Resposta	Remissão Completa (RC)	Doença progressiva	Doença progressiva
Outcome	Leucemia Mielóide Aguda secundária Morte	Morte	Morte

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO92
LINFÓCITOS DISMÓRFICOS EM JOVEM – DOENÇA BENIGNA OU MALIGNA?

Joana Brioso Infante; Sofia Amado Durão
(Hospital de Santa Maria)

Introdução: A presença de linfócitos dismórficos no sangue periférico está mais comumente associada a infecções virais ou bacterianas, mas pode fazer parte da apresentação de uma doença linfoproliferativa. Apresentamos um caso de um jovem com febre, perda ponderal e hepatoesplenomegália, que foi na primeira avaliação em serviço de urgência assumido como infecção bacteriana e medicado com antibioterapia. Após regresso à urgência por persistência dos sintomas, objectivaram-se linfócitos dismórficos no hemograma e agravamento da febre, e o doente foi internado para estudo. Salientamos este caso por se apresentar como um síndrome tipo mononucleose, e cuja investigação culminou num diagnóstico hematológico de prognóstico muito reservado.

Métodos: Caso clínico.

Resultados: Homem de 25 anos, previamente saudável, com quadro de febre com 1 semana de evolução, perda ponderal de 10% em 1 mês e enfartamento pós-prandial, medicado com amoxicilina+ácido clavulânico na semana anterior. Ao exame objectivo, detectaram-se adenopatias retroauriculares e inguinais, hepatoesplenomegália marcada e exantema cutâneo puntiforme não pruriginoso nos membros superiores. Analiticamente, verificou-se a presença de linfócitos dismórficos no esfregaço de sangue periférico, anemia macrocítica, e elevação da LDH (850) e PCR (6.37mg/dL).
Foi excluída mononucleose infecciosa e outras causas infecciosas e não infecciosas de febre e exantema cutâneo, nomeadamente através de painel de autoimunidade e estudo serológico. A TC de corpo confirmou a presença de hepatoesplenomegália com predomínio esplénico com 23.5 cm de maior eixo longitudinal, sem adenomegálias que cumprissem critérios de adenopatia.
Perante suspeita de doença linfoproliferativa, realizou-se estudo medular revelando 12% de células blásticas com uma população CD3+ em 18%, uma população CD3 +/ CD 56+/ CD8+ debil/ CD 7+/ CD2+ em 12% celularidade e uma população CD19+ de 2.7% com expressão equilibrada de cadeias leves.
Foi excisado gânglio ilíaco, cujo exame anatomo-patológico não demonstrou infiltração por linfoma. Subsequentemente realizou-se biópsia óssea que revelou infiltrado sinusoidal por linfócitos T, CD3+, CD4+, CD8-, CD56+, que dado o contexto clínico levantou a suspeita de linfoma hepatoesplénico. Procedeu-se a biópsia hepática, que confirmou o diagnóstico.

Discussão: O Linfoma Hepatoesplénico de células T é um linfoma muito raro com cerca de 100 casos descritos na literatura desde a sua definição em 1990. Clinicamente caracteriza-se por hepatoesplenomegália e sintomas B, e esporadicamente por adenopatias e envolvimento do sangue periférico. Este caso demonstra a associação ocasional de linfócitos dismórficos com doenças linfoproliferativas, colocando um desafio no diagnóstico diferencial com infecções virais numa primeira avaliação.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO93
TROMBOCITOPENIA FETAL E NEONATAL ALOIMUNE

Gisela Ferreira; Teresa Sevivas; Joana Azevedo; Maria João Mendes; Rámon Salvado; Leticia Ribeiro
(Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra)

Introdução: A Trombocitopenia Fetal e Neonatal AloImune (TFNAI) é uma patologia potencialmente devastadora. Caracteriza-se pela destruição das plaquetas (PLQ) fetais ou de recém-nascidos (RN) por aloanticorpos dirigidos contra antigénios plaquetares (HPA) herdados do pai. Clinicamente apresenta um espectro amplo, desde formas assintomáticas até hemorragia intracraniana (HIC) fatal. A suspeita diagnóstica é crucial para a instauração precoce de tratamento eficaz e para a prevenção da recorrência da patologia em gestações posteriores. A confirmação desta entidade inclui a determinação de incompatibilidade antigénio plaquetário paterno-materno, detecção de aloanticorpos plaquetares maternos e o genótipo HPA dos pais.

Objectivos: Caracterizar a população de RN com TFNAI observada nos últimos 3 anos no nosso centro.

Doentes e métodos: 7 RN com idade gestacional mediana de 38 semanas (mín 36, máx 39, DP ±1.15), predomínio do sexo masculino (M:F 2.5:1) e ausência de antecedentes familiares com TFNAI confirmada. 1 RN, sexo masculino, idade gestacional 37 semanas, mãe teve um RN com TFNAI. Todas as gestações foram vigiadas; 2 RN G1P1, 2 RN G2P2, 2 RN G3P3, 1 RN G2P1, 1 RN G3P2. Observados entre Agosto /2013 e Abril/2016. Análises estatística com *software SPSS20.*

Resultados: Clínica e contagem plaquetar: 2 RN assintomáticos (contagem plaquetar média: 20G/L; 3 com petéquias (contagem plaquetar média: 19G/L); 1 RN com equimoses (contagem plaquetar média: 12G/L) e 1 com hemorragia da mucosa oral (contagem plaquetar média: 9G/L). A exploração com ecodoppler transcraniano não detectou sinais sugestivos de HIC.
Anticorpos: 3 anti-HLA classe 1; 1 tinha concomitantemente anti-HPA-1ª e anti-HLA classe 1; 1 anti-HPA-1ª; 1 anti-HPA-3b e 1 anti-HPA-15b

Tratamento: 5 RN com transfusão PLQ *random* e IGIV. 1 RN com PLQ *random*, IGIV e esteróides. O RN com história familiar positiva não necessitou de tratamento por ter sido instaurada terapêutica profilática na mãe com IGIV e esteróides e nasceu com PLQ 200G/L. Nos outros casos, o tempo mediano até à recuperação completa da contagem plaquetar foi de 148h (6 dias), contagem plaquetar média de 138.71G/L (mín 110; Máx 179; DP ± 22.42).
Não foram observados efeitos secundários à terapêutica.

Discussão: A TFNAI apresenta uma grande variedade biológica e clínica claramente ilustrada nestes 7 RN. A transfusão com PLQ *random* corrigiu rapidamente a trombocitopenia, evitando o desenvolvimento de complicações hemorrágicas graves, pelo que a consideramos uma terapêutica útil quando não estão disponíveis *pools* PLQ HPA compatíveis. O tratamento coadjuvante com IGIV/esteroides poderá ajudar a consolidar a resposta à terapêutica. Uma vigilância apertada durante a gestação, e o tratamento profilático em RN com história familiar de TFNAI, conduziu ao nascimento de um RN saudável.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO94
LINFOHISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA NO ADULTO: EXISTE!

Leonor Sarmento[1]; Rita Gerivaz[2]; Ana Tomé[3]; Aida Botelho de Sousa[3]
(1-H. Capuchos - CLHC; 2-H. Capuchos- CHLC; 3-H. Capuchos – CHLC)

Introdução: A linfohistiocitose hemofagocítica (LHH) decorre duma activação imunológica exacerbada de consequências fatais na ausência de intervenção precoce. A forma primária, predominantemente pediátrica, é causada por alterações genéticas reveladoras do mecanismo subjacente a este estado inflamatório extremo: a perda da função citotóxica dos linfócitos T e Natural-Killer. As formas secundárias surgem associadas a patologias malignas, infecciosas ou auto-imunes, podendo ainda ser de cariz idiopático. Estas associações apontam para o envolvimento de factores pró-inflamatórios como desencadeante, que se pensa que são favorecidos por contextos de imunossupressão ou que interagem com factores genéticos predisponentes.
O diagnóstico envolve o reconhecimento de um espectro amplo de aspectos clínicos e laboratoriais, pouco específicos, e que se agregam de forma parcial e variável. Destes critérios fazem parte: febre, esplenomegália, citopénia de 2 ou mais linhagens, hemofagocitose, hipertrigliceridémia e/ou hipofibrinogenémia, redução da actividade de células NK, elevação da ferritina, e elevação de CD25 (IL-2Rα) solúvel.
Pouco reconhecida fora da população pediátrica, a LHH tem sido alvo de crescente interesse na última década ao verificar-se um aumento da incidência de casos em adultos.

Casos clinicos: Descrevem-se 7 casos de LHH ocorridos entre 09/2011 e 09/2016, em doentes com idades compreendidas entre os 19 e os 69 anos, 3 em associação com patologia infecciosa, 1 com diagnóstico concomitante de LNH de células T, 1 com diagnóstico de novo de LES, e 2 sem contexto infeccioso, neoplásico ou auto-imune conhecido. A maioria foi internada em contexto de síndrome febril de etiologia indeterminada. O diagnóstico foi feito com cumprimento, em média, de 6 dos 8 critérios, sendo o quadro mais frequente composto por febre, bicitopénia com anemia e trombocitopénia, esplenomegália, hiperferritinémia e elevação dos níveis séricos de CD25 solúvel. De salientar que, para além da febre, todos os doentes apresentaram ferritinémias muito elevadas (mediana inicial: 9000 ng/mL) e ainda um quadro ´´hepatite-like´´. Em contraponto, a ocorrência de hemofagocitose é não só infrequente como escassa nos estudos iniciais, vindo a confirmar-se de forma mais significativa, porém após o diagnóstico. Todos os doentes foram sujeitos a corticoterapia com boa resposta quando associada ao tratamento da doença de base, realçando a importância da investigação etiológica precoce. Em 2 casos de causa infecciosa viral foi necessária a administração de etoposido, de acordo com o protocolo HLH94, com sucesso.

Conclusão: Estes casos reflectem a evolução de experiência na abordagem da LHH do adulto, inicialmente com diagnósticos realizados em contextos de agravamento clínico e laboratorial, a requerer cuidados intensivos, para diagnósticos mais precoces por suspeita clínica mais célere e consequente confirmação diagnóstica e pesquisa dos respectivos critérios laboratoriais.
Numa patologia potencialmente fatal, de diagnóstico desafiante e sobre a qual o estado da arte provém sobretudo de estudos pediátricos, espera-se que o relato destes casos clarifique as particularidades da LHH do doente adulto e contribua para agilizar o seu reconhecimento, fundamental para o êxito do tratamento.

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO95

DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1: TRATAMENTO COM TERAPÊUTICA ENZIMÁTICA DE SUBSTITUIÇÃO (TES) E TERAPÊUTICA DE REDUÇÃO DE SUBSTRATO (TRS) – EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Andreia Moreira[1]; Ana Luísa Araújo[2]; Carolina Viveiros[2]; Fátima Oliveira[2]; Carolina Pavão[2]; Cristina Fraga[2]
(1-Hospital do Divino Espirito Santo, Ponta Delgada; 2-Hospital do Divino Espírito Santo, Ponta Delgada)

Introdução: A doença de Gaucher (DG) é a mais comum do grupo das doenças lisossomais de sobrecarga. A deficiência da enzima glucocerebrosidase (ácido β-glucosidase), uma hidrolase lisossomal, conduz à acumulação de glucocerebrosido nos lisossomas das células da linhagem macrofágica. A DG é uma alteração pan-étnica, no entanto é particularmente prevalente na população Judaica Ashkenazi.
A DG tipo 1 é uma doença não-neuropática que pode manifestar-se desde a infância até à idade adulta, com envolvimento visceral. As manifestações ósseas são um dos principais problemas, uma vez que dor óssea e infiltração medular têm um grande impacto negativo no bem-estar dos doentes.

Objectivos: Avaliação fenotípica e da resposta a diferentes opções terapêuticas (TES e TRS) em 5 doentes adultos com DG Tipo 1.

Material e Métodos: Análise retrospectiva dos doentes com DG tipo 1, através da consulta e análise dos registos clínicos, analíticos e imagiológicos. A severidade da DG tipo 1 foi determinada de acordo com o preconizado no *Gaucher Disease Type 1 Severity Scoring System (GD-DS3)*.

Resultados: Incluídos 5 doentes adultos, 3 mulheres e 2 homens com DG tipo 1. A média da idade dos doentes aquando dos primeiros sintomas de DG foi de 36,4 anos [6-57 anos], no entanto, a média de idades ao diagnóstico foi de 43,6 anos [23-57 anos].
Um dos doentes nunca efectuou qualquer TES, enquanto os restantes 4 doentes efectuaram TES-imiglucerase. Em 2011 todos os doentes iniciaram TRS com Eliglustat.

Gaucher Disease Type 1 Severity Scoring System														
Doente	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**									
Pârametros da doença	Ao diagnostico	Imiglucerase 4 anos	Eliglustat 4 anos	Ao diagnostico	Eliglustat 4 anos	Ao diagnostico	Imiglucerase 14 anos	Eliglustat 4 anos	Ao diagnostico	Imiglucerase 4 anos	Eliglustat 4 anos	Ao diagnostico	Imiglucerase 10 anos	Eliglustat 4 anos
Óssea	5,2	3,6	3,6	3,8	1,6	*-----	2	1,6	5,6	3,6	3,6	5,6	4	3,6
Hematológica	0,67	0	0	0	0	0,67	0,67	0	0	0	0	0	0	
Visceral	0	0	0	0	0	0	0	0,67	0	0	2,3	1,7	1,7	
Total GD – DS3	5,87	3,6	3,6	3,8	1,6	2,67	2,27	6,27	3,6	3,6	7,9	5,7	5,3	

* Sem dados disponíveis. Doente acompanhado ao diagnóstico numa outra unidade hospitalar.

A avaliação temporal do *GD-DS3* permite-nos inferir a melhoria significativa, a nível ósseo, hematológico e visceral com a introdução da TES e consequente estabilização da DG (4 doentes). Bem como a continuação de resposta a nível ósseo após mudança para TRS (2 doentes).

Discussão/Conclusão: A disponibilidade de diferentes terapêuticas determinou a necessidade de uma metodologia suficientemente específica e sensível de forma a avaliar e monitorizar a gravidade da DG.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

A TES continua a ser a principal opção terapêutica com comprovada segurança e eficácia demonstrada ao longo das últimas décadas.
O uso da TRS-Eliglustat nestes doentes adultos previamente tratados e estabilizados com TES – Imiglucerase, demonstrou que há uma manutenção e até continuação de melhoria dos parâmetros de resposta hematológicos, viscerais e ósseos dos doentes.
São, no entanto, necessários estudos adicionais e dados de farmacovigilância para melhor caracterizar os efeitos da TRS-Eliglustat em determinadas subpopulações de doentes.

Conflitos de Interesse: Vários autores receberam honorários para participarem em Advisory Boards e/ou palestras a diferentes empresas farmacêuticas (Celgene, Pfizer, Sanofi-Genzyme).

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO96

MUTAÇÕES NOS DOMÍNIOS PSEUDO-CINASE E CINASE DO GENE JAK2 NA ETIOLOGIA DA DA TROMBOCITÉMIA

Margarida Coucelo; Joana Azevedo; Ana Luísa Pinto; Ana Teresa Simões; Sandra Marini; Tabita Magalhães Maia; Jose Carlos Almeida; Ana Isabel Espadana; Leticia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: Trombocitose é definida como uma contagem de plaquetas superior a $450x10^9$/L e pode ser de causa secundária, essencial ou familiar. A trombocitose familiar/hereditária é uma entidade rara, o que tem dificultado o estabelecimento de linhas específicas de orientação e tratamento. Em alguns casos, têm sido identificadas mutações germinativas nos genes da trombopoetina (*THPO*), no seu receptor (*MPL*) e mais recentemente no gene *JAK2* associadas a trombocitose familiar.

Objectivo: Descrever 5 casos de trombocitose em idade jovem com mutações no gene *JAK2*.

Material e métodos: Foram estudados 5 propósitos com trombocitose persistente, após exclusão das principais causas de trombocitose secundária e de t(9;22) *BCR-ABL* e mutações *JAK2V617F*, *CALR* e *MPL* (exões 1-12).Pesquisa de mutações no gene JAK2 (exões 12-20), por PCR/Sequenciação de Sanger. Em 3 propósitos foram efectuados estudos familiares.

Resultados: Foram estudadas 4 crianças (2F:2M) (P1-4) com média de idade ao diagnóstico 8,8 anos (4-16) e 1 adulto jovem (F) com idade de 21 anos (P5). À data da primeira consulta apresentavam, em média, valores de Hemoglobina de 13,3±1,2 g/dl, leucócitos $9,3±2,3x10^9$/L e plaquetas $630±90x10^9$/L. Nenhum apresenta história pessoal de eventos trombóticos ou hemorrágicos relevantes. Nos 5 propósitos foram identificadas 4 mutações diferentes no gene *JAK2*, em heterozigotia *(Tabela 1)*: *JAK2* S591L/ R867Q/T875N/T875I. A mutação *JAK2* T875I foi identificada em 3 adultos previamente caracterizados como trombocitémia essencial *triple negative,* seguidos em consulta de Hematologia.

Discussão: Estudos *in vitro* demonstraram que as mutações *JAK2 R867Q* e *JAK2 S591L* promovem a activação da via JAK-STAT, e estão descritas associadas a trombocitose familiar. Em 2 propósitos foi identificada a mutação *JAK2* T875I, não previamente descrita. O propósito P1 com mutação JAK2 *T875N*, descrita numa linha celular primária de leucemia megacarioblástica, apresentava uma ligeira esplenomegália. Neste propósito, comprovámos a natureza germinativa da mutação através do estudo do DNA de raiz de cabelo.A identificação de mutações *JAK2* permitiu em 3 adultos previamente caracterizados como trombocitémia essencial *triple negative e* numadulto com trombocitose ligeira desconhecida esclarecer a etiologia da trombocitose.

Conclusão: A pesquisa de mutações nos domínios pseudo-cinase e cinase do gene *JAK2* é essencial no esclarecimento da etiologia da trombocitose persistente particularmente em idade pediátrica pelo que, deverão ser incluídas no seu diagnóstico diferencial, após exclusão das formas secundárias e das adquiridas mais comuns. A descrição e acompanhamento destes casos ao longo de várias gerações permitir-nos-á um melhor entendimento desta entidade e, sobretudo, do seu prognóstico que, à data, permanece ainda pouco claro.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

Tabela 1 – Caracterização dos doentes estudados

	Estudo gene JAK2			Dados clínicos		
	Mutação	**Exão**	**Domínio**	**B.O.**	**Estudo familiar**	**Achados clínicos**
P1	T875N c.2624C>A	20	Cinase	Hiperplasia megacariocítica ligeira	- Ausente em familiares - Presente na raiz do cabelo	Esplenomegalia ligeira (ECO)
P2	T875I c.2624 C>T	20	Cinase	Hiperplasia megacariocítica ligeira	- Presente em mais 2 gerações de familiares com trombocitose (n=3)	- Assintomático - 1 episódio de tromboflebite em familiar
P3	S591L c.1772C>T	13	Pseudo-cinase	Normal	- Presente em progenitor (n=1) (trombocitose ligeira)	Assintomático
P4	R867Q c.2600G>A	20	Cinase	n.d.	n.d.	Hidrópsia fetal (anemia e trombocitopenia ao nascimento)
P5	T875I c.2624 C>T	20	Cinase	n.d.	n.d.	Assintomático

n.d. – não disponível

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO97

IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DE ENVOLVIMENTO LEPTOMENÍNGEO EM DOIS CASOS DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA –B/LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS B

Gisela Ferreira; Maria João Mendes; Luís Francisco Araújo; José Pedro Carda; José Carlos Almeida; Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A infiltração do Sistema Nervoso Central (iSNC) é uma complicação pouco frequente e uma forma de apresentação ainda mais rara da Leucemia Linfocítica Crónica-B/Linfoma Linfocítico de Pequenas Células B(LLC-B/LLPCB). Neste contexto os factores de prognóstico e a abordagem terapêutica são controversos, reflectindo-se num *outcome* muito variável nas poucas séries existentes.

Objectivo: Ilustrar dois casos raros de envolvimento leptomeníngeo em doentes com LLC-B/LLPCB, realçando a importância da suspeita clínica para o diagnóstico e tratamento precoces.

Doentes e métodos: Descrição retrospectiva de 2 doentes com LLC-B/LLPCB, segundo critérios diagnósticos *International Workshop on CLL*(*iwCLL*), entre Agosto/2014 e Agosto/2016.
iSNC foi definida por citologia e imunofenotipagem positiva para LLC-B/LLPCB com/sem imagem de linfoma cerebral.
Avaliação de resposta de acordo com os critérios IWCLL.
Follow-up médio de 10 meses.

Resultados
Doente 1: sexo masculino, 61 anos, recorreu ao serviço de urgência por início abrupto de diminuição acentuada de acuidade visual olho direito, ataxia da marcha e cefaleias holocranianas.
Doente 2: sexo feminino, 60 anos, seguida em consulta de Hematologia por LLC-B/LLPCB em *watchfull waiting*. 29 meses após o diagnóstico iniciou diminuição da acuidade visual à direita e aumento de conglomerados adenopáticos.
A tabela 1 ilustra o estudo conduzido nas duas situações de iSNC.
Tabela 1- Características clínicas, laboratoriais e imagiológicas ao diagnóstico de iSNC
Terapêutica Doente 1: *Fez terapêutica intra-tecal tripla(TIT) durante internamento e posteriormente pulsos de Dexametasona. Apresentou resolução completa dos sintomas neurológicos. Trata-se de um diagnóstico recente pelo que o doente ainda se encontra numa fase inicial do tratamento.*
Terapêutica Doente 2: *Fez 2 ciclos segundo o esquema R-HyperCVAD, com toxicidade que justificou a decisão de prosseguir com R-CHOP + HD MTX + TIT. Cumpriu 4 ciclos adicionais, com excelente resposta, mantendo remissão completa desde o fim da quimioterapia. A última RMN não evidencia lesões no trajecto dos nervos ópticos, mas mantém alteração da discriminação de cores à direita, com acuidade visual corrigida 10/10.*

Discussão/Conclusões: A detecção atempada desta forma de apresentação/complicação da LLC-B/LLPCB permitiu uma estratégia terapêutica dirigida ao SNC, com resultados favoráveis.
As estratégias actuais de tratamento da LLC-B têm uma penetrância limitada no SNC, pelo que existe uma necessidade premente de desenvolvimento de outras opções terapêuticas que consigam penetrar no eixo neural em doentes com iSNC.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

iSNC	Doente 1	Doente 2
Tempo desde instalação de sintomas neurológicos ao diagnóstico de iSNC	23 dias	~32 dias
Proteínas LCR (mg/dL) (N 15-40)	133	146.5
Linfócitos LCR (G/L)	16 (100% mononucleares)	31 (100% mononucleares)
Imunofenotipagem LCR	14000 células. Presença de 19% células B clonais para a cadeia kappa. CD19 pos. CD5, CD23 e CD20 dim.	-
Linfócitos sangue periférico (G/L)	2.5	2.14
Imunofenotipagem sangue periférico	Presença de 15.6% de células clonais B para cadeias kappa, com fenótipo semelhante ao LCR. Sem alterações no FISH.	
Medulograma	20% linfócitos com morfologia normal.	-
Imunofenotipagem medula óssea	Presença 5% células B clonais para cadeias kappa, com fenótipo semelhante ao LCR.	-
Biopsia óssea	Envolvimento intersticial por linfoma não Hodgkin B de pequenos linfócitos, provavelmente LLC-B.	-
TAC-CE	A multiplicidade e a topografia das lesões sugerem possibilidade de envolvimento do SNC por doença sistémica (histiocitose, sarcoidose), processo inflamatório, não se podendo excluir a hipótese de linfoma.	-
RMN	Múltiplas áreas com marcado hipossinal em T1 e ausência de restrição à difusão com hipersinal em TR. Redução da patência do ventrículo.	Aumento anterior da bainha do nervo óptico direito.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO98

RELEVÂNCIA DE VARIANTES GENÉTICAS DO NF-KB E DA SURVIVINA NO DESENVOLVIMENTO E SOBREVIVÊNCIA DE DOENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Rita Tenreiro*[1]; Letícia Balanco*[2]; Mafalda Santos Melo[2]; Ana Cristina Gonçalves[3]; Raquel Alves[3]; Catarina Geraldes[4]; Emília Cortesão[4]; Letícia Ribeiro[5]; Luisa Mota-Vieira[6]; Ana Bela Sarmento Ribeiro[7]

(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra; 2-Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra, Coimbra; 3-Faculdade de Medicina – Universidade de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia; CNC.IBILI – Universidade de Coimbra, Coimbra; 4-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Coimbra; 5-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia, Coimbra; 6-Hospital do Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, Açores; Instituto Gulbenkian de Ciência; Instituto de Biossistemas e Ciências Integrativas, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa; 7-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Centro de Investigação em Meio Ambiente, Genética e Oncobiologia; CNC.IBILI – Universidade de Coimbra, Coimbra)

Introdução: O mieloma múltiplo sintomático (MM) é uma neoplasia hematológica heterogénea caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos que secretam proteínas monoclonais e pela presença dos chamados critérios CRAB. O MM é consistentemente precedido por uma entidade pré-neoplásica, designada gamapatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS), com uma fase intermédia de mieloma múltiplo indolente (MMI). Diversas vias moleculares podem desempenhar um papel fundamental na patogénese do MM, nomeadamente a alteração da via de reparação do DNA por junção de extremidades não–homólogas, da via do fator nuclear–κB (NF-KB) e a desregulação da apoptose. Além disso, o papel destes mecanismos na susceptibilidade e prognóstico das GM não é conhecido.

Objectivo: Assim, pretendeu-se analisar o papel de polimorfismos nos genes da reparação do DNA (*XRCC5* e *XRCC4*), do factor de transcrição NF-KB (*NFKB2*) e da survivina (*BIRC5*) na suscetibilidade e prognóstico de doentes com MM.

Métodos: Efetuámos um estudo caso-controlo de base hospitalar e analisámos oito polimorfismos em quatro genes (*XRCC5*, *XRCC4, NFKB2* e *BIRC5*), através da genotipagem de 189 indivíduos (53 doentes com MM, 10 doentes com MM indolente e 126 controlos) com recurso à técnica TaqMan de PCR em tempo real. Os resultados são expressos em termos de frequências alélicas, genotípicas, haplotípicas e de perfis genéticos. O papel destes genes na suscetibilidade para MM foi avaliado por análise de regressão logística e na sobrevivência global através de curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: A análise dos dados revelou, após estratificação por género, que indivíduos do género masculino portadores dos genótipos *NFKB2* rs12769316 GA e AA apresentam menor predisposição para desenvolver MM (OR 0.346, IC 95% 0.124–0.965, p = 0.043). Além disso, observou-se que doentes com o genótipo *BIRC5* rs9904341 CC apresentaram menor sobrevivência global (modelo recessivo: HR 4.89, IC 95% 5.06–199.70, p < 0.01). Por fim, o haplótipo *BIRC5* (rs4789551, rs9904341, rs8073069) GGC foi encontrado apenas num doente, sendo inexistente nos controlos.

Conclusão: O presente estudo sugere que nos indivíduos do género masculino a variante genética *NFKB2* rs12769316 (genótipos GA e AA) pode estar associada a menor suscetibilidade para desenvolver MM, e que o genótipo *BIRC5* rs9904341 (genótipo CC) pode influenciar negativamente o prognóstico destes doentes. Todavia, são necessários mais estudos para que as associações encontradas possam ser validadas e para que o papel dos polimorfismos genéticos na suscetibilidade e no prognóstico do MM seja esclarecido.

Os autores declaram a ausência de conflitos de interesse.
* Primeiros autores *ex aequo*

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO99

O PAPEL DO PEGINF2A NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS JAK2V617F POSITIVAS - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Gisela Ferreira; Margarida Coucelo; Maria João Mendes; Alexandra Pereira; Marta Duarte; José Carlos Almeida; Letícia Ribeiro
(Serviço de Hematologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

Introdução: A terapêutica *standard* das neoplasias mieloproliferativas(NMP) *Philadelfia*(*Ph*) negativas que não responderam à terapêutica de 1.ª linha permanece controversa.
Recentemente, verificou-se que o interferão pegilado alfa-2a(PegIFN2a) é capaz de induzir remissões clínico-hematológicas e moleculares, estando associado a uma maior tolerância e menor toxicidade do que o interferão(INF).

Objectivos: Analisar a eficácia e segurança do PegIFN2a num grupo de pacientes com NMP *Ph* negativas JAK2V617F positivas.

Doentes e Métodos: Análise retrospectiva de 23 doentes: [grupo Trombocitémia Essencial (gTE): 7; grupo Policitémia Vera (gPV): 12 e grupo Mielofribrose (gMF): 4] tratados com PegIFN2a desde Junho/2013 a Agosto/2016. Idade mediana ao início de tratamento: 54,83 anos. *Ratio* homem:mulher 1,56:1. Carga alélica média (%) ao início de PegIFN2a: 37,40 (gTE: 11,35%; gPV: 53,5%; gMF: 43%). Média de seguimento de doentes (n = 20) em tratamento à data do último contacto 96,28 meses (min: 12,5; max: 235,27).
A análise da carga alélica realizou-se ao diagnóstico ou ao início de tratamento e a cada 3-6 meses usando RQ-PCR.
Efeitos adversos (EA) classificados segundo *Common Terminology Criteria for Adverse Events.* Avaliação da resposta na PV e na TE segundo critérios *Europe Leukemia Net;* resposta na MF mediante critérios *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*.
Análise estatística com *SPSS23*.

Resultados: O intervalo entre o diagnóstico e o início de PegIFN2a foi 76,91 meses (min: 3,13; max: 228,47). Média de linhas prévias ao tratamento: 1,3 (min: 1; max: 3). Mediana de idade ao início da terapêutica: 60,15 anos (gTE: 57,10; gPV: 64,10; gMF: 53,68). Duração média de tratamento: 40,19 meses (gTE: 39,74; gPV: 39,81; gMF: 44,88). Dois doentes abandonaram PegIFN2a: um por depressão e outro por progressão de NMP. Um doente iniciou anorexia e astenia que conduziram à redução da dose do fármaco. Registámos uma morte por pneumonia grave.
A tabela 1 ilustra as melhores respostas ao tratamento.
No que diz respeito a doentes SR molecular, observámos que aqueles >65 anos apresentam maior carga alélica, 0.736 (p=0.037).
Apenas 3 doentes de 23 doentes apresentaram EA grau ¾.

Discussão/Conclusão: 71,43% gTE, 91.67% gPV e 100% gMF apresentaram respostas clínico-hematológicas. Os resultados moleculares revelam que o PegIFN2a diminuiu a carga alélica em 41,18% dos doentes.
O tratamento com PegIFNa2a é exequível e com boas taxas de resposta e perfis de segurança em doentes >65 anos (43,50% da coorte), um subgrupo de doentes frequentemente considerados *unfit* para terapêutica com INF.
Este estudo é limitado pela sua natureza retrospectiva e pequeno corte.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

Tabela 1- Melhores respostas aoPegINF

Melhores respostas	TE	PV	MF
Clinicohematologica (n=23)			
Resposta Hematológica (RC)	5	6	
Resposta Parcial (RP)	0	5	4
Sem Resposta (SR)	2	1	
Molecular (n=17)			
RP (n)	3	4	0
Média da redução alélica (%)	62,64	29,12	
SR (n)	3	5	2

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO100

O PAPEL DO RUXOLITINIB NA DOENÇA DE ENXERTO CONTRA HOSPEDEIRO - EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO

Gisela Ferreira[1]; Bruno Mesquita[2]; Lucia Lopes Corral[3]; Monica Cabrero[3]; Dolores Caballero[3]; Ana A. Martin[3]
(1-Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Centro Hospitalar Tras-os-Montes e Alto-Douro; 3-Complejo Asistencial Universitario de Salamanca)

Introdução: As opções terapêuticas para o manejo das complicações da DECH refractária a várias linhas de tratamento continuam sendo escassas e com eficácia e perfil de segurança muito variáveis. Não obstante ter sido recentemente proposto como uma opção terapêutica de resgate em doentes com manifestações graves de DECHc, pouco ainda se encontra descrito na literatura acerca do papel do Ruxolitinib na imunopatologia da DECH.

Objectivos: Caraterizar um grupo de doentes com DECH de difícil controlo submetidos a Ruxolitinib.

Doentes e Métodos: Análise retrospectiva de doentes alotransplantados com manifestações de DECH, tratados com Ruxolitinib entre 1 de Dezembro de 2015 e 1 de Setembro de 2016.
Avaliação de resposta: **resposta-** melhoria clínica +/- redução ou descontinuação de outros fármacos imunossupressores; **falência terapêutica**- progressão da DECH com adição ou aumento de dose de outro fármaco para controlo sintomas. Descontinuação do fármaco por motivo de toxicidade não integrou o critério de falência à terapêutica. Duração de resposta: tempo até falência terapêutica da DECH.

Resultados: Grupo de 6 doentes, com ratio de sexo 1:1. O diagnóstico inicial foi: Leucemia Aguda n=4 e SMD n=2, tendo sido transplantados entre 2010 a 2016, com idade mediana de 50 anos (20-64); DE n=3 e DNE n=3 (1 com compatibilidade 9/10), e regime de acondicionamento: MBA n=4 e NMBA n=2.
O diagnóstico de DECH foi feito em uma mediana de 273 dias (25-488) após o transplante. O intervalo entre o diagnóstico e o início de tratamento com Ruxolitinib foi de 82 dias (7-1400).
A idade mediana ao início de tratamento com Ruxolitinib de 53,5 anos (20-66). A duração mediana de tratamento foi de 47,5 dias (31-260), encontrando-se 3 doentes ainda sob terapêutica. O *follow*-up mediano após início de Ruxolitinib foi de 242 dias (46-260).
A tabela 1 ilustra a extensão e os órgãos afectados pela DECH ao início da terapêutica, bem como a terapêutica e resposta ao Ruxolitinib.

Discussão/Conclusão:
Os resultados mostram que o Ruxolitinib pode ser uma opção no manejo das complicações da DECH de difícil controlo com as terapêuticas convencionais, especialmente em pacientes com DECH crónica com afectação pulmonar e menos linhas de tratamento. Apresenta um bom perfil de segurança, já que houve apenas uma suspensão por efeitos adversos.
O pequeno número de casos, aliados a um follow-up curto, justificado pela validação do Ruxolitinib como hipótese terapêutica ainda recente, limita as conclusões que se poderiam retirar.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4	Doente 5	Doente 6
Tipo DEHC	Quiescente	Agudo	Quiescente	Quiescente	Agudo	Quiescente
Extensão	Extenso	Extenso	Extenso	Extenso	Extenso	Extenso
Órgãos afectados	Cutâneo, Pulmonar*, Ocular	Cutâneo*	Cutâneo, Digestivo, Pulmonar*, Hepático, Ocular, Mucoso	Cutâneo, Hepático, Ocular, Muscular*, Escleroderma*	Cutâneo, Digestivo, Pulmonar*, Ocular, Mucoso	Cutâneo, Digestivo e Pulmonar*
Nº linhas prévias	3	4	3	8	4	5
Data começo	11-12-2015	12-12-2015	16-12-2015	12-01-2016	07-07-2016	15-07-2016
Dose	5mg 2id -> 2,5 2id	10mg 2id	5mg 2id	5mg 2id	5mg 2id -> 2,5 2id	5mg 2id
Terapêuticas associadas	Corticoide sistémico, Sativex, Tratamento pulmonar	Sirólimus, Tacrólimus, Corticoide sistémico e tópico, Fotoaferese, Tratamento pulmonar	Sirólimus, corticoide sistémico e tópico, Tratamento oftálmico e pulmonar	Corticoide sistémico, Sativex, lágrimas artificiais	Tacrólimus, Corticoide sistémico e tópico, Tratamento oftálmico e pulmonar	Tacrólimus, Corticoide sistémico
Resposta aos 30D	Resposta Parcial	Falência (D21)	Doença estável	Não resposta	Doença estável	Resposta Parcial
Falência	Não	Sim (D21)	Não	Sim (D34)	Sim (31D)	Não
Suspensão	Não	Sim (trombopenia D49)	Não	Sim (progressão 34D)	Sim (progressão D31)	Não

Legenda: Orgãos: órgãos com DECH activa; * - órgão afectado que motivou início de Ruxolitinib

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO101

LINFOMA GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DO MEDIASTINO – IMPACTO DO PET-FDG NO OUTCOME APÓS TRATAMENTO DE 1ª LINHA

Li Bei; Dulcineia Pereira; João Pedro Teixeira; Cláudia Moreira; Sérgio Chacim; Nelson Domingues; Ana Espírito Santo; Isabel Oliveira; Ângelo Martins; Ilidia Moreira; Luisa Viterbo; Carla Castro; Ângelo Oliveira; Rui Henrique; José Mário Mariz
(IPO Porto)

Introdução: No linfoma grandes células B primário do mediastino (PMBL), a definição da melhor abordagem terapêutica permanece controversa. Estudos clínicos têm avaliado o papel do tratamento baseado na resposta imagiológica guiada por PET-FDG/TC. Os critérios de resposta de Deauville, usando o PET-FDG (interino e pós-tratamento), têm demonstrado um elevado valor preditivo positivo no outcome.

Objetivos: Avaliar o outcome de 26 doentes tratados com quimioimunoterapia +/- radioterapia (RT). Explorar o papel do PET-FDG interino e pós-tratamento no impacto prognóstico. Caracterizar o tratamento dos doentes com recidiva e/ou progressão da doença.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 26 doentes com PMBL, diagnosticados entre 2006-2015. Avaliação por PET-FDG/TC antes do 5ºciclo e após tratamento, com resultados analisados segundo a classificação de Lugano (2014).

Resultados e discussão: O follow-up mediano foi 43 meses [7-109]. Dos doentes estudados, 61,5% (n=16) eram do sexo feminino com idade mediana 35 anos [21-79]. Ao diagnóstico, 57,7% (n=15) apresentavam massa mediastínica bulky. 50% (n=13) apresentavam estadio II, constatando-se um IPI<2 em="" 69="" 2="" n="18)." 96="" doentes="" foram="" submetidos="" a="" tratamento="" de="" qt="" contendo="" rituximab="" -="" 88="" 4="" com="" rchop="" p="">
Após 4 ciclos de quimioimunoterapia, 46,2% (n=12) efectuaram PET-FDG, 34,6% (n=9) TC e 19,2% (n=5) não efectuaram avaliação por imagem. Dos doentes avaliados por PET-FDG, 6 obtiveram resposta completa (RC) com Deauville 2-3; 3 dos 6 doentes com resposta parcial (RP – Deauville 4) apresentaram RC metabólica no final do tratamento e 2 doentes (Deauville 5) mantiveram persistência de doença metabólica, tendo sido orientados para auto-transplante de progenitores hematopoiéticos periféricos após tratamento 2ª linha, dos quais 1 faleceu e outro encontra-se sem evidência de doença. Dos doentes com avaliação interina por TC, 7 apresentaram RP, dos quais apenas 2 com RC no pós-tratamento; e os outros 5 doentes mantêm vigilância. De referir, 1 doente sem avaliação interina falecido por doença resistente. 76,9% (n=20) efectuaram RT de consolidação por massa bulky (12 em RC e 7 em RP/RC não confirmada à data do tratamento). A sobrevivência global aos 5 anos foi de 91,3%.

Conclusões: A negatividade do PET-FDG interino e pós-tratamento parece identificar doentes que alcançam maior número de RC. Contudo, o impacto da positividade do PET-FDG interino e pós-tratamento precisa ser melhor definido, sendo fundamental uniformizar as classificações de resposta. Será essencial avaliar, em estudos prospectivos, o papel do PET-FDG na indicação de RT. Os nossos resultados estão de acordo com a literatura apesar do carácter retrospectivo e da pequena amostra do estudo.

Todos os autores declaram não ter conflitos de interesse.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO102

PACIENTE COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL COM MUTAÇÃO SIMULTÂNEA NO GENE JAK2 E NO GENE CALR. QUE IMPLICAÇÕES CLÍNICAS?

Natália Boaventura Salgueiro[1]; Lucio Paulo[2]; Cortez José[3]; Neves Silvia[3]; Martins Cláudia[1]; Conceição Ariana[1]; Moreira Marta[1]; Garcia Elsa[1]; Reis-Lina Margarida[1]
(1-Unidade de Biologia Molecular do GDPN-LABCO; 2-Unidade de Hemato-Oncologia da Fundação Champalimaud; 3-Hematologia Laboratório Dr. David Santos Pinto e Dr. Fernando Teixeira SA)

Introdução: Estudos recentes identificaram mutações no exão 9 do gene da calreticulina (CALR) numa frequência elevada em pacientes com trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose (MF) sem mutação no gene JAK2 e MPL. A identificação destas alterações recorrentes no exão 9 do gene CALR, permitiu aumentar o potencial de diagnóstico dos estudos moleculares na caracterização das TE e MF, com cerca de 70% das TE e MF a apresentarem mutações nos genes JAK2, MPL ou CALR.
A mutação V617F do gene JAK2 e as mutações do exão 9 do gene CALR têm sido consideradas mutuamente exclusivas, sendo geralmente os pacientes portadores da mutação JAK2 V617F excluídos da análise de mutações no gene CALR.

Caso clínico: Doente do sexo feminino, 48 anos, com história de trombocitose progressiva identificada a partir de 2012. Em Novembro de 2015 recorre à consulta de hematologia por quadro de hematomas de aparecimento espontâneo no membro superior esquerdo e membros inferiores. Não apresentava outras queixas ou alterações no exame objectivo, nomeadamente organomegalias. Nesta data apresentava uma contagem plaquetária de 996 x 103/µL, sem outras alterações hematimétricas relevantes. O estudo morfológico da medula óssea (MO) foi efectuado por rolamento da peça de biópsia, atendendo às punções brancas da crista ilíaca e esterno. Mostrou raros (fibrose?) megacariócitos grandes com morfologia do núcleo incaracterística. A biópsia óssea confirmou a existência de uma MO hipercelular, com aumento do número de megacariócitos atípicos e fibrose intersticial.
O estudo molecular realizado na paciente permitiu detectar a mutação V617F no gene JAK2 e uma delecção de 51 bp (c.1099_1150del/p.Leu367fs) no exão 9 do gene CALR.
A doente iniciou tratamento com hidroxiureia, com boa resposta clínica e laboratorial.

Discussão: Apesar da presença de ambas as mutações não ter, até à data, influência no diagnóstico e tratamento, a presença em simultâneo da mutação V617F e de mutações do gene CALR nos pacientes com TE, poderá definir um subgrupo específico de pacientes com um risco aumentado de trombose, que necessitam de um seguimento diferente.
A coexistência da mutação V617F do gene JAK2 e das mutações do gene da CALR estará provavelmente subestimada, dado que a maioria dos clínicos solicitam estudos sequenciais e não prosseguem com os estudos moleculares quando uma primeira mutação é detectada.

Estudos em coortes alargadas de pacientes com TE e MF que incluam o estudo molecular completo (painel JAK2, MPL e CALR) são necessários para confirmar estes achados.

SESSÃO POSTERS 2

19 de Novembro de 2016 17:45 – 18:45 | **Espaço Posters**

PO105

UTILIDADE DA SEPARAÇÃO DE PLASMÓCITOS POR FACS PARA REALIZAÇÃO DE FISH NO ESTUDO DE GAMAPATIAS MONOCLONAIS

Marta Isabel Pereira[1], Gilberto Marques[2], Catarina Geraldes[1], Lénia Jorge[2], Susana Pedreiro[3], Letícia Ribeiro[1], Artur Paiva[3], Fernando Rodrigues[2]

(1-Serviço de Hematologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 2-Serviço de Patologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; 3-Unidade de Gestão Operacional de Citometria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra)

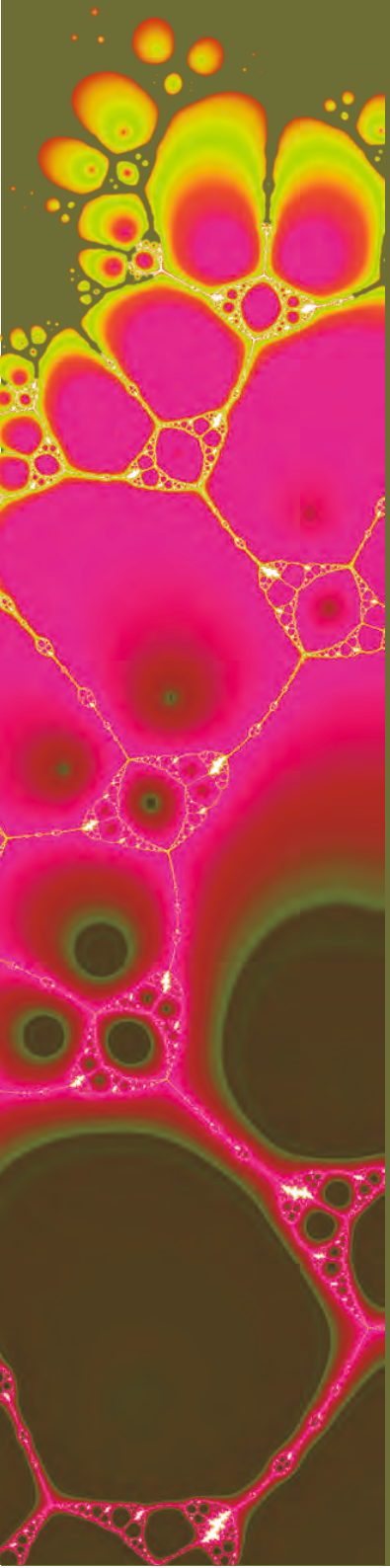
Introdução: hibridização *in situ* fluorescente (FISH) em interfase é uma técnica simples, rápida e eficaz para detecção de alterações citogenéticas. Contudo, o sinal de interesse é frequentemente diluído pelo ruído da celularidade mista de uma amostra, podendo original falsos positivos ou falsos negativos. A separação das células-alvo activada por fluorescência (FACS) permite realizar FISH apenas sobre as células envolvidas – como o blasto nas leucemias agudas, ou o plasmócito nas gamapatias monoclonais (GM).

Métodos: Foram analisados todos os estudos de FISH realizados em doentes distintos com GM do nosso Centro, em plasmócitos clonais em interfase separados por FACS de aspirado de medula óssea, entre 1-06-2015 a 15-09-2016. Neste período de tempo foram pesquisadas a del(1p32), a amp(1q21), a t(4;14) e a del(17p13.1) (gene TP53) e, a partir de Abril de 2016, a t(14;16), sendo estabelecido no nosso Centro um mínimo necessário e suficiente de 20000 células por amostra para aplicação confiante das 5 sondas.
Após exclusão das amostras diluídas com sangue periférico, estudaram-se 102 doentes com plasmócitos separados por FACS, tendo sido completada hibridização em 98 (56.1% do sexo masculino), com uma mediana de idades de 63.6 anos (37.8 a 87.3); 41.8% tinham um diagnóstico de GM de significado indeterminado (MGUS) e 58.2% de mieloma múltiplo (MM), com médias de idade idênticas (64.2±6.9 vs 63.0±10.8 anos, p=NS).

Resultados: Em 98 amostras de plasmócitos purificados (96.1%) o número de células obtidas foi suficiente para hibridização de pelo menos uma sonda, com uma média de 165393±270516 plasmócitos separados por doente, sendo aplicadas as 5 sondas em 30%, 4 em 50%, 3 em 12% e 2 em 8%; os motivos subjacentes à selecção de menos sondas nas amostras com células suficientes incluíram a decisão individualizada dos médicos assistentes e, no caso da t(14;16), a data do estudo. Considerando apenas o período desde a introdução da t(14;16), foram aplicadas as 5 sondas em 67.5%, conseguindo aplicar-se 4 ou mais sondas em 80% dos doentes com 1% ou menos de plasmocitose por citometria de fluxo.
Verificou-se que 16.3% de 92 doentes apresentavam a t(4;14), 12.2% de 90 doentes a del(17p13.1), 5.6% de 90 doentes a del(1p32) e 41.1% de 90 doentes a amp(1q21); a t(14:16) não foi identificada em nenhum dos 30 doentes em que foi estudada.
A t(4;14) era positiva em 22.4% dos MM e 7.7% das MGUS (p=0.055), e a del(17p13.1) em 18.5% vs 2.8% (p=0.026), ao passo que a del(1p32) (5.6% vs 5.6%, p=NS) e a amp(1q21) (46.3% vs 33.3%, p=NS) tinham distribuições idênticas. Considerando o número de alterações pesquisadas, 40.4% dos MM e 65.8% das MGUS eram positivos em 20% ou menos das alterações pesquisadas, 54.4% vs 34.2% em 20-a-50%, e 5.3% vs 0% em mais de 50% (p=0.026).

Discussão: Verificámos que a realização de estudos de FISH em plasmócitos separados por FACS é altamente eficaz e de elevado rendimento, fornecendo amostra suficiente para pelo menos 2 sondas em mais de 95% dos doentes, independentemente da plasmocitose medular, com uma média de 165 000 plasmócitos puros por doente, mais de 8 vezes superior ao que consideramos necessário para aplicar 5 sondas, e que alcançámos em pelo menos 80% dos doentes.
A alteração citogenética mais frequente na nossa série foi a amp(1q21), presente em mais de 40% dos doentes, e indiferente ao diagnóstico (MM vs MGUS). Por outro lado, embora a del(17p13.1) estivesse presente em apenas 12% dos doentes, esta era quase 7 vezes mais frequente em doentes com MM do que na MGUS.

* Os autores não têm conflitos de interesse a declarar



POSTERS
ENFERMAGEM

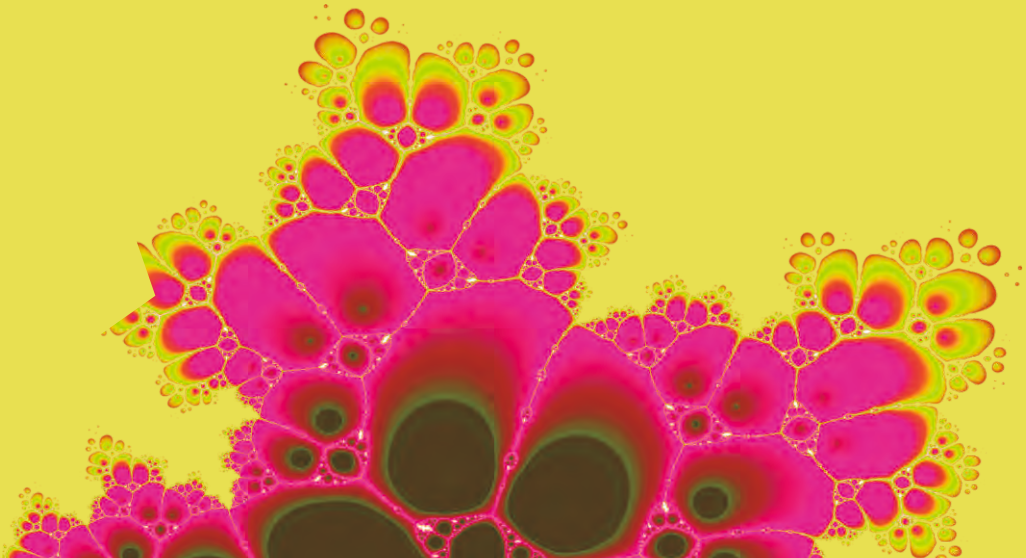
SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Reunião Anual

SPH

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting



POSTERS ENFERMAGEM

19 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO103

BOAS PRÁTICAS DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA NA PREVENÇÃO DE INFEÇÕES ASSOCIADAS AOS CUIDADOS DE SAÚDE (IACS)

Ana Filipa Silva Leite; Telma Margarida Coelho Lopes; Vanda Cristina Lopes Ferreira
(Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria, Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula)

Introdução: As IACS adquiriram um papel de destaque na atualidade, em resultado do seu profundo impacto negativo nos doentes e instituições de saúde. Sabe-se que a incidência das IACS continua a aumentar a um ritmo alarmante, traduzindo-se em aumentos significativos da morbilidade e mortalidade, no aumento do tempo de internamento e no aumento dos custos associados[1].
O aparecimento dos antibióticos revolucionou o tratamento dos doentes com infeções, no entanto o seu uso indiscriminado promoveu a emergência e seleção de bactérias resistentes e multirresistentes[2]. Uma parte substancial da nossa atividade diária é dedicada à gestão de doentes com estes microrganismos. O desafio que se coloca deve-se ao número limitado de opções terapêuticas que restam para o tratamento de doentes infetados por estes micorganismos, quando existem[1].
A multirresistência aos antimicrobianos tem vindo a ser uma preocupação do nosso serviço, da nossa instituição, assim como da Organização Mundial de Saúde, que alerta para o potencial perigo que esta representa para a saúde pública.
Face a esta problemática e, considerando que um terço das IACS pode ser evitado através da implementação de práticas seguras[3], urge a necessidade de desenvolver estratégias e implementar projetos que visem a prevenção, a deteção precoce, a documentação causal dessas infeções e o seu tratamento adequado, com vista à melhoria contínua das condições de segurança dos doentes, à excelência das intervenções de enfermagem e à elevação do nível de qualidade dos cuidados prestados.

Objetivos: Atualizar conhecimentos relativos às precauções básicas de controlo de infeção e precauções baseadas nas vias de transmissão; conhecer as taxas de infeção do serviço; melhorar a capacidade de gestão na colocação de doentes com microrganismos epidemiologicamente importantes.

Metodologia: Revisão da literatura; pesquisa de protocolos da instituição; reunião com chefia do serviço e com o Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos; elaboração de procedimento operativo normalizado; realização de formação; implementação de *checklist* e criação de base de dados para registo dos episódios de infeção.

Conclusão: Os enfermeiros têm um papel essencial na prevenção das IACS, sendo esta uma área de intervenção fundamental em hemato-oncologia. É fulcral a cooperação e compromisso de todos os profissionais, bem como a aposta na formação contínua, atualização das práticas, avaliação de resultados e atualização de protocolos nesta área. Pretendemos que de futuro as consequências práticas das nossas intervenções se traduzam em redução de IACS.

(não há conflitos de interesses a declarar).

Referências bibliográficas:

[1]Alves, M., Mendes, T., Constantino, R., Figueiredo, M., Almeida, A. (2015). Prevenção e Controlo das Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde: Contributos para a Tomada de Decisão em Enfermagem. Coimbra.
[2] Direção-Geral da Saúde. (2013). Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos - Orientações Programáticas. Obtido em 13 de setembro de 2016, de Direção-Geral da Saúde, melhor informação, mais saúde: file:///C:/Documents%20and%20Settings/geral/Os%20meus%20documentos/Downloads/i019121%20(2).pdf.
[3] Ordem dos Enfermeiros (2013). Parecer nº 6/2013 - Pronúncia sobre Programa Prevenção e Controlo de Infeções, Resistência aos antimicrobianos. Mesa do Colégio da Especialidade de Enfermagem Médico-Cirúrgica, 2013.

POSTERS ENFERMAGEM

19 de Novembro de 2016 17:30 – 18:30 | **Espaço Posters**

PO104
CUIDADOS DE ENFERMAGEM NA SAÚDE ORAL À PESSOA COM DOENÇA HEMATO-ONCOLÓGICA

João Pedro Gomes Pedrosa; Miriam Raquel Conceição Nunes; Vanda Cristina Lopes Ferreira
(Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE - Hospital de Santa Maria, Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula)

Introdução: De uma forma geral, uma higiene oral deficitária pode ter efeitos negativos na capacidade da pessoa se alimentar, de fazer uma dieta apropriada, de comunicar, de se hidratar, na manutenção de um peso adequado, de um estado nutricional ótimo, na auto-imagem, no comportamento, na interação social, no conforto e na qualidade de vida. 1
No contexto das doenças hemato-oncológicas e do seu tratamento, em cerca de 40% dos casos surgem complicações orais (mucosite, desgeusia, neurotoxicidade/dor, xerostomia, infeções,...).2 Destas complicações, a mucosite constitui ainda um problema clínico de grande impacto para a pessoa com doença hemato-oncológica.3
A equipa de enfermagem tem um papel preponderante na prevenção, no despiste precoce, na referenciação e na implementação dos cuidados orais adequados para a manutenção de uma saúde oral ótima na pessoa com doença hemato-oncológica.
Os autores questionaram-se se a equipa de enfermagem da sua unidade estava devidamente sensibilizada para esta temática e se os cuidados de saúde oral praticados (em particular os cuidados à pessoa com mucosite) eram de acordo com o estado da arte.

Objetivos: Conhecer o estado da arte relativo à prestação de cuidados de saúde oral à pessoa com doença hemato-oncológica e suas complicações.

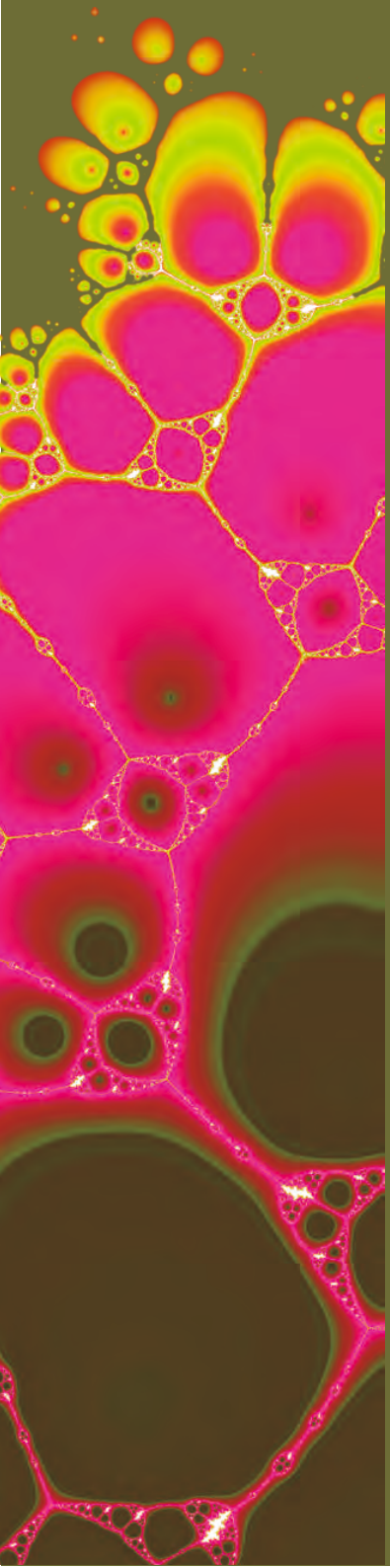
Metodologia: Elaboração da questão de investigação, definição dos critérios de inclusão e exclusão de estudos primários utilizando o método PICO, com base nas orientações do Cochrane Handbook (2011). A pesquisa foi feita eletrónica e manualmente no período de maio 2016, tendo em conta a questão de investigação "quais os cuidados de saúde oral adequados à pessoa com doença hemato-oncológica e suas complicações, na fase de tratamento intensivo e de transplante medula óssea?". A pesquisa manual foi realizada no acervo bibliográfico da instituição. A pesquisa eletrónica foi realizada nas bases de dados indexadas à EBSCO, com seleção de artigos em texto integral publicados entre 2011 e 2016, através de descritores.

Resultados: Base de dados EBSCO - como resultado da interseção das palavras-chave oral care AND oncology nursing AND hematology obtiveram-se 33 artigos. Do total de 33 artigos, foram selecionados 8, após aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão.

Conclusão: Com a análise dos 8 artigos selecionados, concluiu-se que os cuidados de saúde oral prestados pela equipa de enfermagem estavam desatualizados, tendo esta conclusão conduzido à elaboração de um novo protocolo de cuidados de saúde oral à pessoa com doença hemato-oncológica e suas complicações e à realização de sessões de formação/sensibilização à equipa.

Os autores declaram que não há conflito de interesses à publicação deste poster.

Referências bibliográficas:
Caple, C., Mennella, H. (2015). Oral Care of the Hospitalized Patient. Evidence based Care Sheet - Cinahl Information Systems.
Palmela, P. (2010). Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos. Queluz: Círculo Médico.
Peterson, D. E., Boers-Doets, C. B., Bensadoun, R. J., Herrstedt, R. J. (2015). Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v139–v151.



ÍNDICE DE AUTORES

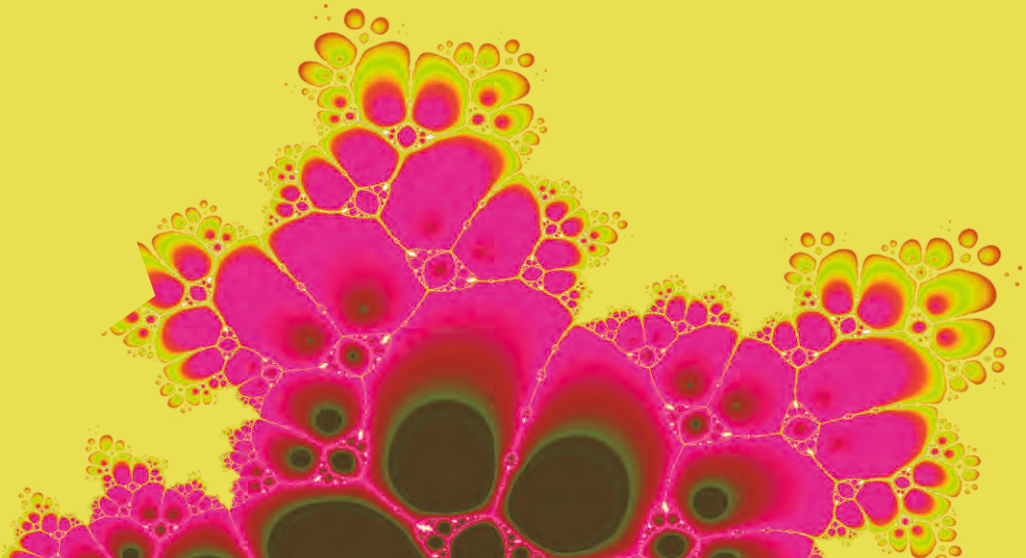
SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Reunião Anual

SPH

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

PORTUGUESE SOCIETY OF HAEMATOLOGY
Annual Meeting



ÍNDICE DE AUTORES

**, MANUEL NEVES CO 16
**, RUI BERGANTIM CO 16
**, SÉRGIO CHACIM CO 16
*, CRISTINA GONÇALVES CO 16
ABECASIS, MANUEL PO 37
ADEWOYE, ADEBOYE H. PO 60
AFONSO, C. PO 79
AFONSO, CELINA CO 16, PO 62, PO 33, PO 35, PO 36
AFONSO, SOFIA PO 57, PO 58, PO 12
AGUIAR, ELIANA CO 29, CO 6
AIELLO, MARIA PO 60
ALHO, ANA PO 72, PO 74, PO 84
ALMEIDA, ANTÓNIO MEDINA DE CO 26, PO 17
ALMEIDA, ANTÓNIO PO 1, PO 2, PO 33, PO 36, PO 37
ALMEIDA, JANI SOFIA CO 30, CO 25
ALMEIDA, JOSE CARLOS CO 15, PO 96, PO 78, CO 20, PO 91, PO 97, PO 99
ALMEIDA, JOÃO PO 30
ALMEIDA, MARTA PINTO CO 13
ALMEIDA, NUNO CO 24, PO 7, CO 8, PO 4
ALMEIDA, VERA PO 61
ALNAJAR, KHALIL PO 24
ALVES, CLÁUDIA MENESES RODRIGUES OLIVEIRA PO 5
ALVES, DANIELA PO 72, PO 74, PO 84, CO 19
ALVES, RAQUEL PO 51, PO 81, PO 98, CO 17, CO 27
ALVES, ROSÁRIO CO 12
ALVES, VERA CO 30, CO 25
AMARAL, MARTA PO 3
AMBRÓSIO, ANA PAULA PO 26
AMORIM, MARIA LUÍS PO 50, PO 58, CO 6
ANDRADE, MARIA REIS PO 8
ANDRADE, MARIA PO 89
ANDREOZZI, VALESKA PO 30
ANTUNES*, JOSELINA REIS CO 27
ANTUNES, LUÍS PO 13
ANTUNES, MARÍLIA CO 19
ANZOLA, YENNY PO 25, PO 4
ARAÚJO, ANA LUÍSA PO 95
ARAÚJO, JOANA PO 57, PO 58, PO 12
ARAÚJO, LUIS FRANCISCO CO 15, PO 33, PO 36
ARAÚJO, LUÍS FRANCISCO PO 97
ARAÚJO, LUÍS FRANCISCO CO 20, PO 91
ARIANA, CONCEIÇÃO PO 102
ATALLAH, EHAB L. PO 60
AZEVEDO, CARLA PO 67, PO 41
AZEVEDO, JOANA PO 93, PO 96, PO 24
AZEVEDO, SÉRGIO PO 41
BADIOR, MARGARIDA PO 65
BALANCO*, LETÍCIA PO 98
BALANCO, LETÍCIA CO 17
BARBOSA, AIDA PO 50, CO 6
BARBOSA, ISABEL LEAL PO 34
BARBOT, JOSÉ PO 28

ÍNDICE DE AUTORES

BARRADAS, JOÃO PO 8
BARREIRA, ROGÉRIO PO 78
BARRIENTOS, JACQUELINE CLAUDIA PO 60
BARTOLO, RUI PO 63, PO 71
BASTIDA, JOSÉ MARÍA PO 69
BEI, LI PO 101
BELO, HÉLIO CO 26, PO 1, PO 2
BENNETT, CLARE L CO 23
BENTO, CELESTE CO 3, PO 53, CO 21, PO 56, CO 2, PO 73, PO 86, PO 87, PO 22, PO 24
BERGANTIM, RUI PO 90, CO 29, PO 21
BERNARDO, MANUELA CO 16
BIZARRO, SUSANA PO 49, CO 7, PO 55
BRAGA, JORGE CO 22
BRAGANÇA, FÁTIMA PO 35
BRAGANÇA, RAQUEL PO 48
BRILHANTE, DIALINA PO 32
BRITO, MARIA ALEXANDRA PO 9
BROWN, JENNIFER R. PO 60
BRÁS, GIL CO 6
BÁRTOLO, RUI PO 68
CABALLERO, DOLORES PO 52, PO 100
CABRAL, RENATA PO 16
CABREERA, DIANA PO 47
CABRERO, MONICA PO 52, PO 100
CALDAS, JOANA CO 8
CALDAS, J PO 44
CARDA*, JOSÉ PEDRO CO 27
CARDA, JOSE PEDRO PO 24, PO 75, PO 89, PO 97, PO 40, PO 46
CARDA, JOSÉ PO 18
CARMO, JOSÉ ALVES DO PO 84
CARNEIRO, EDSA PO 65, PO 85, PO 85
CARVALHAIS, INÊS PO 58, PO 12
CARVALHO, ANABELA PO 63, PO 71
CARVALHO, CATARINA PO 24
CARVALHO, SUSANA CO 9, PO 64, PO 35
CASEIRO, ARMANDO PO 88
CASTRO*, RENATA CABRAL E MAFALDA CO 12
CASTRO, ANA COSTA E PO 80
CASTRO, CARLA PO 101
CASTRO, LÍGIA PRADO E PO 71, PO 76
CASTRO, MAFALDA PO 15, PO 16
CERVEIRA, NUNO PO 49, CO 7, PO 55
CHACIM, SÉRGIO PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 101, PO 10, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
CHAKRAVERTY, RONJON CO 23
CHECA, LUÍSA CO 8
CLEMENTE, IRINA PO 34
CLÁUDIA, MARTINS PO 102
COELHO, CATARINA FARIA CO 4
COELHO, HENRIQUE CO 16, PO 65, PO 85
COELHO, INÊS PO 24, CO 14
COLLIN, MATTHEW CO 23
CONDE, INÊS CO 19
CONLAN, THOMAS CO 23
CONSTANÇO, CONCEIÇÃO PO 8, PO 89
CORRAL, LUCIA LOPES PO 52, PO 100

ÍNDICE DE AUTORES

CORREDEIRA, PATRÍCIA PO 81
CORREIA, CAROLINA MIDÕES PO 54, CO 8, PO 25
CORREIA, CECÍLIA PO 49, CO 7, PO 55, PO 67
CORREIA, HILDEBERTO PO 26
CORREIA, MARIA LEONOR PO 9
CORREIA, PAULA PO 80
CORTESÃO, EMÍLIA CO 18, PO 63, PO 82, PO 83, PO 89, PO 98, CO 17
COSTA, CARLOS PO 33, PO 36, PO 37
COSTA, FRANCISCA PO 15
COSTA, F PO 44
COSTA, FÁTIMA CO 24, CO 5, CO 8
COSTA, HENRIQUE PO 21
COSTA, JOSÉ NASCIMENTO PO 82, PO 83
COSTA, LÍDIA PO 20
COSTA, MARIA JOÃO PO 23
COSTA, TERESA PO 65
COSTA, T PO 44
COUCEIRO, PATRÍCIA CO 30, CO 25
COUCELO*, MARGARIDA CO 18
COUCELO, MARGARIDA PO 63, PO 66, CO 10, PO 69, CO 15, CO 20, PO 87, PO 96, PO 99, PO 45
COUTINHO, JORGE PO 14, PO 15, PO 19, PO 20, CO 22, PO 27
COUTINHO, RITA CO 28, CO 11, PO 31
COUTRE, STEVEN PO 60
CRUZ, ERNESTO CO 8
CRUZ, EUGÉNIA PO 20, CO 22, PO 27, CO 4
CRUZ, PATRÍCIA PO 35
CUNHA, ELISABETE PO 24
CUNHA, ELIZABETE CO 3, PO 53, CO 21, PO 56, CO 2, PO 73, PO 86, PO 87
CUNHA, MANUEL PO 70
DAMAS, RITA CO 3, PO 53, PO 56, CO 2, PO 73
DESTERRO, JOANA CO 22, PO 24
DIAMOND, JOANA CO 26, PO 1, PO 2
DIAS, ALEXANDRA PO 80
DIAS, MONICA PO 34
DOMINGUES, NELSON CO 7, PO 5, PO 101, PO 10, PO 39, PO 41, PO 42, PO 49, PO 55, PO 13
DREILING, LYNDAH PO 60
DUARTE, ANA PO 16
DUARTE, MARTA CO 15, CO 20, PO 89, PO 99
DUARTE, SARA PO 3
DUARTE, XIMO PO 17
DURÃO, SOFIA AMADO PO 92, PO 29
ELSA, GARCIA PO 102
ERADAT, HERBERT AARON PO 60
ESESUMAGA, ANA PO 75
ESPADANA, ANA ISABEL PO 89, PO 96
ESPIRITO-SANTO, ANA PO 49, PO 55, CO 7, PO 5, PO 10, PO 13, PO 39
ESTEVAM, ALEXANDRE PO 22
ESTEVES, GRAÇA CO 16, PO 72, PO 74, PO 84, PO 35
ESTEVES, SUSANA CO 16, CO 28, CO 11, PO 17, PO 31
FALCON-PEREZ, J. M. PO 47
FALCÃO, FÁTIMA PO 77
FARBER, CHARLES MICHAEL PO 60
FARIA, CARINA PO 34
FEBRA, JOANA PO 10
FERNANDES, IOLANDA CO 12

FERNANDES, JOANA PO 51
FERRAZ, PATRÍCIA PO 24
FERREIRA, ANA MAIA PO 67
FERREIRA, ANDREIA PO 27
FERREIRA, CRISTINA PO 65
FERREIRA, CÉSAR PO 30
FERREIRA, DIANA PO 30
FERREIRA, GILDA CO 5, CO 8
FERREIRA, GISELA CO 1, PO 52, PO 59, CO 20, PO 88, PO 89, PO 91, PO 93, PO 97, PO 99, PO 100, PO 24
FERREIRA, MARIA FATIMA PO 43, PO 48
FERREIRA, PATRÍCIA PO 78
FERREIRA, RODOLFO PO 88
FERREIRA, TERESA PO 80
FERREIRA, VANDA CRISTINA LOPES PO 104, PO 103
FERRER, IVANA CO 23
FEVEREIRO, MARGARIDA PO 54, PO 6, PO 11, CO 5, CO 8, PO 25
FIDALGO, TERESA CO 1, PO 59, PO 66, PO 69, PO 87, PO 18, PO 45
FIGUEIREDO, JOÃO PO 88
FONSECA, S PO 44
FORTUNA, MANUELA PO 63, PO 68, PO 71
FRAGA, CRISTINA CO 16, PO 95
FREITAS, INES CO 4, PO 19, PO 28
FREITAS-TAVARES, PAULO CO 30, CO 25
FÉLIX, JORGE PO 30
GAMEIRO, PAULA PO 17
GARÇÃO, ANA PO 84
GASPAR, CÁTIA L. CO 8
GASPAR, RUI PO 77
GATA, LIA PO 61
GERALDES, CATARINA CO 16, PO 68, CO 15, PO 82, PO 83, PO 89, PO 98, PO 35
GERIVAZ, RITA PO 7, PO 94, PO 11, CO 8
GODINHO, INÊS PO 49, PO 67
GOMES, ANA PAULA PO 77
GOMES, JOÃO SILVA PO 61, PO 66, PO 69
GOMES, JOÃO PO 86
GOMES, MARTA PO 43
GOMES, MARÍLIA CO 10, PO 71, PO 76, CO 15, PO 89, PO 18, PO 40, PO 46
GOMES, PAULA PO 50, PO 58, CO 6
GONZALEZ-MCQUIRE, SEBASTIAN PO 35
GONÇALO, ANA PAULA PO 34
GONÇALVES, ANA CRISTINA PO 51, PO 81, PO 82, PO 83, PO 98, CO 17, CO 27
GONÇALVES, CRISTINA PO 60, PO 14, PO 15, PO 16, PO 35
GONÇALVES, ELSA CO 1, PO 59, PO 69
GONÇALVES, MARTA PO 27
GUERRA, LURDES CO 19, PO 23, PO 33, PO 36, PO 38
GUERRA, MIGUEL PO 85
GUERREIRO, HÉLIA PO 38
GUILHERME, RAQUEL PO 89, PO 18, PO 40, PO 46
GUIMARAES, JOSE EDUARDO PO 43, PO 50, PO 57, PO 58, PO 90, PO 12, CO 29, CO 6, PO 21
HENRIQUE, RUI PO 101, PO 13
HENRY, MICHAEL PO 47
INFANTE, JOANA BRIOSO PO 92, PO 29
IONITA, ALINA CO 14
ISMAIL, SARA PO 72
JACINTO, FERNANDO PO 35

JANSSENS, ANN PO 60
JARDINE, LAURA CO 23
JORGE, ANA CO 16, PO 62
JORGE, JOANA PO 51, PO 81, CO 27
JORGE, LÉNIA PO 71, PO 76, PO 88, CO 27
JOSÉ, CORTEZ PO 102
JOÃO, CRISTINA CO 16, PO 35
JULIÃO, IVO PO 10
JULIÃO, MARIA JOSÉ PO 76
JUNCAL, CLARA PO 84
KIM, YEONHEE PO 60
KJÖLLERSTRÖM, PAULA PO 26
LACERDA, JOÃO PO 84, CO 19
LAU, CATARINA PO 27, CO 4
LEITE, ANA FILIPA SILVA PO 103
LEITE, FERNANDA PO 20, CO 22
LEMOS, MARCOS PO 7, PO 11, CO 8
LIEMPD, SEBASTIAAN VAN PO 47
LIMA, F. PO 79
LIMA, FERNANDO PO 62, PO 77
LIMA, JOANA PO 71
LIMA, MARGARIDA PO 16, CO 12, PO 27
LIMA, MARTA PIRES DE CO 9, PO 64
LIMA, M PO 44
LIMA, RAQUEL T. PO 47
LISBOA, SUSANA PO 49, CO 7, PO 55, PO 67
LOBATO, JOANA CO 28, CO 11, PO 31
LOBO, JOÃO PO 41
LOMAS, CARA CO 23
LOPES, ANA CO 10
LOPES, CONCEIÇÃO PO 72, PO 74, CO 19
LOPES, MARIANA CO 6
LOPES, MARTA SOFIA PO 19
LOPES, TELMA MARGARIDA COELHO PO 103
LOPES-RODRIGUES, VANESSA PO 47
LOPEZ, DOLORES PO 72
LOSCERTALES, JAVIER PO 60
LOUREIRO, BRUNO MIGUEL FERREIRA PO 49, CO 7, PO 55
LOURENÇO, ALEXANDRA PO 54
LOURENÇO, FERNANDA PO 84, CO 19
LOZANO, MARÍA LUISA PO 69
LUCA, ALESSIO DI PO 47
LÚCIO, PAULO CO 16, PO 35
MACEDO, ANA CO 16, PO 33, PO 35, PO 36
MACEDO, GUILHERME PO 12
MACÊDO, ANA PO 32
MADUREIRA, BRENDA PO 77
MAGALHÃES, EMÍLIA PO 89
MAGALHÃES, RUI PO 70
MAIA, ANA PO 48
MAIA, IRIS PO 67
MAIA, RAQUEL PO 26
MAIA, TABITA MAGALHÃES CO 3, PO 53, CO 21, PO 56, CO 2, PO 73, PO 86, PO 87, PO 96, PO 24
MAIA, TÂNIA MOTA PO 21
MAIA, TÂNIA CO 29

ÍNDICE DE AUTORES

MALHÓ, RUI PO 9
MANCO, LICINIO PO 87, PO 22
MANGUELE, NÉLIA PO 50
MARGARIDA, REIS-LINA PO 102
MARINI*, SANDRA CO 27
MARINI, CAROLINA CO 29
MARINI, SANDRA CO 18, PO 75, PO 96, PO 18
MARIZ, JOSÉ MÁRIO PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 101, PO 10, PO 13, PO 39, PO 42
MARIZ, MÁRIO PO 35, PO 41
MARQUES, DALILA CO 1, PO 59, PO 66, PO 69
MARQUES, GILBERTO PO 68, PO 71, PO 76, CO 27
MARQUES, HERLANDER PO 35
MARTA, MOREIRA PO 102
MARTIN, ANA A. PO 52, PO 100
MARTINHO, PATRICIA PO 87, PO 18, PO 45, CO 1, PO 59, PO 66, PO 69
MARTINS, ÂNGELO PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 101, PO 10, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
MARTINS, CARLOS PO 84, CO 19, PO 38
MARTINS, GABRIELA PO 49, PO 67, PO 41
MARTINS, HELENA PO 72, CO 19, PO 23
MARTINS, MANUELA PO 7
MARTINS, MARIA JOÃO PO 17
MASCARENHAS-LEMOS, LUÍS PO 7
MATOS, RUI CO 22, PO 27
MATOS, SANDRA C. PO 38
MATOS, SÓNIA CO 19, PO 38
MEANS, TERRY K CO 23
MEDEIROS, LUÍSA PO 6
MEDEIROS, PEDRO BETTENCOURT PO 50
MELEADY, PAULA PO 47
MELO*, MAFALDA SANTOS CO 17
MELO, MAFALDA SANTOS PO 98
MELO, TERESA PO 65
MENDES, CARLOS CO 13, PO 34
MENDES, MARIA JOÃO CO 3, PO 53, PO 56, CO 2, PO 73, CO 20, PO 86, PO 91, PO 93, PO 97, PO 99
MENDES, SUSANA PO 74
MENDES, T. PO 79
MENDONÇA, TERESA CO 16
MESQUITA, BRUNO PO 52, PO 70, PO 100
MESQUITA, VANESSA PO 14, PO 15
MIRANDA, NUNO PO 32
MLECZKO, JUSTYNA PO 47
MONTALVÃO, ANA PO 33, PO 35, PO 36
MONTEIRO, ALEXANDRA CO 8, PO 25
MONTEIRO, LUÍS PEDRO CO 8
MORAIS, SARA PO 20, CO 22, PO 27, CO 4
MOREIRA, ANDREIA CO 16, PO 95
MOREIRA, CLÁUDIA PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 101, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
MOREIRA, ILIDIA PO 101, PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 10, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
MORENO, FILIPA PO 15, PO 16
MORENO, RAUL PO 84, CO 19
MORGADO, TERESA PO 70
MOTA, ALEXANDRA PO 16
MOTA, DIANA CO 1, PO 59, CO 15, PO 40, PO 46
MOTA-VIEIRA, LUISA PO 98
MOUSINHO, FILIPA PO 77

NASCIMENTO, TELMA PO 78
NETO, PATRÍCIA PO 70
NEVES, JOÃO CO 4
NEVES, MANUEL PO 72, PO 74, PO 84, CO 19
NOGUEIRA, MAYARA PO 48
NUNES, ALBERTINA CO 9, PO 64
NUNES, MARTA PO 65
NUNES, MIRIAM RAQUEL CONCEIÇÃO PO 104
OLIVEIRA, ANA CATARINA CO 3, PO 53, CO 21, PO 56, CO 2, PO 73, PO 87, PO 45
OLIVEIRA, ANA CRISTINA CO 1, PO 59, PO 45
OLIVEIRA, ANA PO 66, PO 69, PO 86, PO 24
OLIVEIRA, ÂNGELO PO 101
OLIVEIRA, FÁTIMA PO 86, PO 95, PO 39, PO 42
OLIVEIRA, ISABEL PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 101, PO 10, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
OLIVEIRA, JOANA CO 6
OLIVEIRA, RITA CO 22
ORBE, RAFAEL DEL PO 87, PO 45
O'CONNOR, ROBERT PO 47
PAIVA, ARTUR PO 63, PO 68, CO 10, PO 71, PO 76, CO 15, PO 88
PALARÉ, MARIA JOÃO PO 69
PALMEIRA, CARLOS PO 67
PAULO, LUCIO PO 102
PAVÃO, CAROLINA PO 95
PEDREIRO, SUSANA CO 10, PO 76
PEDROSA, CLÁUDIA PO 19
PEDROSA, JOÃO PEDRO GOMES PO 104
PEREIRA, ALEXANDRA PO 53, CO 20, PO 99
PEREIRA, AMÉLIA PO 3
PEREIRA, DULCINEIA PO 49, CO 7, PO 55, PO 5, PO 101, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
PEREIRA, FILOMENA PO 17
PEREIRA, ISABEL PO 84
PEREIRA, JANET CO 3, PO 53, CO 21, PO 56, CO 2, PO 73, PO 86, PO 87
PEREIRA, MARTA ISABEL PO 68
PEREIRA, MARTA PO 89
PEREIRA, MÓNICA CO 22, PO 27
PEREIRA, SÓNIA CAMPELO PO 3
PESIC, MILICA PO 47
PIERDOMENICO, FRANCESCA CO 9, PO 64
PINA, DANIELA PO 28
PINA, RAQUEL PO 71
PINHEIRO, JOANA RITA SILVA PO 78
PINHO, LUCIANA PO 14
PINHO, NORIVAL PO 20
PINTO, ANA LUÍSA PO 75, PO 96, PO 40, PO 46
PINTO, ARMANDO PO 67, CO 13
PINTO, CATARINA SILVA CO 1, PO 59, PO 45
PINTO, CATARINA PO 66, PO 69, PO 18
PINTO, CÁTIA PO 63
PINTO, DIANA PO 34
PINTO, PATRICIA PO 85
PINTO, SARA CO 16
PINTO, VANESSA PO 90
PIRES, ANA M PO 67, PO 41
PIRES, ANA PO 81, CO 27
PIRES, JORGE CANCELA PO 50, CO 29

PLAGNOL, VINCENT CO 23
PLAMEIRA, CARLOS PO 49
POCOCK, CHRISTOPHER PO 60
POLO, BLANCA CO 19, PO 23, PO 33, PO 36, PO 38
POÇAS, ISABEL PO 54, CO 8
POÇAS, I PO 44
PRATA, MARTA PO 54, CO 8
PROENÇA, ANDREIA PO 78
PRÍNCIPE, FERNANDO PO 57, PO 12
RAMALHEIRA, SOFIA PO 65
RAMOS, ANTÓNIO PO 23
RAPOSO, JOÃO PO 72, PO 74, PO 84, CO 19, PO 23, PO 38
REGADAS, LUISA PO 16, PO 19
REICHERT, ALICE PO 77
REIS, MARIA CO 16
REIS, RITA PO 76
RELVAS, LUIS CO 21, CO 2, PO 86, PO 87, CO 3, PO 53, PO 56, PO 73, PO 22, PO 24
RIBEIRO*, ANDRÉ BARBOSA CO 17
RIBEIRO, ANA BELA SARMENTO CO 18, PO 82, PO 98, CO 17
RIBEIRO, ANDRÉ BARBOSA CO 18, PO 82, PO 83, CO 27
RIBEIRO, LETICIA PO 93, PO 96, CO 1, CO 18, PO 59, PO 63, PO 68, CO 10, PO 71, PO 76, CO 15, PO 88, PO 89, PO 91, PO 97, PO 98, PO 99, PO 18, CO 17, CO 27, PO 40, PO 46
RIBEIRO, M LETÍCIA PO 22
RIBEIRO, M. LETICIA CO 21, CO 2, PO 87, CO 3, PO 53, PO 56, PO 73, PO 75, CO 20, PO 86, PO 24, PO 45
RIBEIRO, MARIA LETÍCIA PO 61, PO 66, PO 69, PO 78, PO 82, PO 83
RIBEIRO, PATRÍCIA PO 54, CO 8
RITO, LUÍS PO 89
RIVERA, JOSÉ PO 69
ROCHA, PAULA PO 8, PO 89
RODRIGUES, ANABELA PO 84
RODRIGUES, FERNANDO PO 71, PO 76
RODRIGUES, ÉLIO PO 3
RODRIGUES-SANTOS, PAULO CO 30, CO 25
ROQUE, ADRIANA CO 16, PO 63, CO 10, PO 71, PO 76, PO 89
RUZI& 269;KOVÁ, LENKA CO 30, CO 25
RUZICKOVA, LENKA PO 75, PO 18, CO 27
SALAMANCA, PAULO PO 10
SALGUEIRO, NATÁLIA BOAVENTURA PO 102
SALVADO, RAMON CO 1, PO 59, PO 45, PO 61, PO 66, PO 69, PO 93
SAMPAIO, MARCO PO 27
SANTO, ANA ESPÍRITO PO 101, PO 41, PO 42
SANTOS, CLÁUDIA PO 50, CO 6
SANTOS, CRISTINA F. PO 36
SANTOS, MÓNICA CO 18, PO 40, PO 46
SANTOS, OLGA PO 32
SANTOS, PAULA SOUSA E PO 77
SANTOS, SUSANA ALMEIDA CO 15
SANTOS, SUSANA COSTA PO 54
SANTOS, SUSANA PO 63, PO 71
SANTOS, SÓNIA CO 19, PO 38
SANTOS-ROSA, MANUEL CO 30, CO 25
SARMENTO, ANA BELA PO 89
SARMENTO, LEONOR MORAIS CO 8
SARMENTO, LEONOR PO 94
SARMENTO-RIBEIRO, ANA BELA PO 51, PO 81, PO 83, CO 27

SCHOEN, PAUL PO 35
SCRIPCARU, GIANINA PO 35
SEABRA, PATRÍCIA PO 14, PO 24
SEIDI, NILZA PO 20
SERNA, JAVIER DE LA PO 60
SEVIVAS, TERESA CO 1, PO 59, PO 61, PO 66, PO 69, PO 93
SHADMAN, MAZYAR PO 60
SHORROCK, HANNAH CO 23
SILVA, ANA VITOR PO 39, PO 42
SILVA, CATARINA PO 35
SILVA, CRISTINA CO 13
SILVA, DANIELA PO 19
SILVA, HELENA MATOS CO 16
SILVA, ISABEL CO 10, PO 76
SILVA, MADALENA SOUSA PO 4
SILVA, MADALENA PO 7, CO 8, PO 25, PO 4
SILVA, MARIA DO CÉU PO 26
SILVA, MARIA GOMES DA CO 9, PO 64, CO 28, CO 11, PO 17, PO 31, CO 14
SILVA, NEUZA PO 26
SILVA, NUNO COSTA E PO 83
SILVA, NÉLIA PO 30
SILVA, PATRÍCIA PO 10, PO 39
SILVA, SANDRA CO 10, PO 76
SILVA, SOFIA PO 72, PO 74
SILVEIRA, MARGARIDA PO 9
SILVEIRA, MARIA PEDRO PO 62
SILVIA, NEVES PO 102
SIMPLÍCIO, JOSÉ RUI CO 30, CO 25
SIMÕES, ANA TERESA PO 78, CO 15, CO 20, PO 96
SIMÕES, MANUEL SOBRINHO PO 57
SOARES, MARIA JOSÉ PO 50, CO 6
SOUSA, AIDA BOTELHO DE CO 24, PO 6, PO 94, PO 11, CO 5, CO 8, PO 25, PO 4
SOUSA, M EMÍLIA PO 67
SOUSA, MARIA EMÍLIA PO 49
SOUSA, PEDRO SANTOS E CO 23
SOUSA, TERESA CO 13
STILGENBAUER, STEPHAN PO 60
TAVARES, MÁRCIO CO 13, PO 13
TEIXEIRA, CLAUDIA CO 4, PO 28
TEIXEIRA, HUGO SECA PO 90
TEIXEIRA, JOÃO PEDRO PO 101
TELES, MARIA JOSE PO 43, PO 48
TENREIRO*, RITA PO 98
TENREIRO, MARIA MARGARIDA PO 9
TENREIRO, RITA CO 18, PO 82, PO 83, CO 27
TOMAZ, JORGE CO 1, PO 59
TOMÉ, ANA PO 94, CO 8
TORRES, LURDES PO 49, CO 7, PO 55, PO 67
TRIGO, FERNANDA CO 16, CO 29, PO 21, PO 35
TRINDADE, MARIA CÉU PO 33, PO 36
TRINDADE, MARIA DO CÉU PO 4
VALLE, SARA PO 72, PO 74, CO 19
VANDEWALLE, BJÖRN PO 30
VARELA, LAURA BARREIRO CO 9, PO 64
VASCONCELOS, HELENA PO 90

ÍNDICE DE AUTORES

VASCONCELOS, M. HELENA PO 47
VAZ, CARLOS PINHO PO 33, PO 36
VENTURA, CATARINA PO 26
VIDEIRA, TACIANA PO 85
VIEGAS, DIANA CO 9, PO 64, CO 28, CO 11, PO 31
VIEGAS, ERICA PO 77
VIEGAS, MÓNICA PO 26
VIEIRA, JOANA PO 67
VIEIRA, LUISA MOTA CO 17
VIRIATO, DANIEL CO 19, PO 37
VITERBO, LUISA PO 49, CO 7, PO 55, PO 101, PO 10, PO 5, PO 13, PO 39, PO 41, PO 42
VITÓRIA, HELENA PO 89
VITÓRIA, MARIA HELENA PO 8
VIVEIROS, CAROLINA PO 95
WARD, SOPHIE CO 23
WEST, HEATHER CO 23
WINSHIP, CLAIRE CO 23
XAVIER, LUCIANA PO 14
ZELENETZ, ANDREW DAVID PO 60

ÍNDICE DE AUTORES

ÍNDICE DE AUTORES

SPH SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

Programa submetido para acreditação (CME) pela EHA

Secretariado Executivo:
VERANATURA
Rua Augusto Macedo, 12 D, Escrit. 2/3
1600-503 Lisboa
Tel.: 217 120 778 Fax: 217 120 204
cidaliampacheco@veranatura.pt

Com o Apoio

Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa