

## CONHECIMENTOS ESPECÍFICOS

Acerca da hemocromatose hereditária e adquirida, julgue os itens a seguir.

- 61 Nos casos de suspeita de hemocromatose hereditária, o tratamento de primeira linha é realizado com agentes quelantes de ferro, havendo melhores resultados com o deferasirox que com a deferiprona.
- 62 A deposição de ferro no pâncreas e no coração pode causar diabetes melito e insuficiência cardíaca, respectivamente.
- 63 A mutação de HFE resulta na diminuição da absorção de ferro no trato gastrointestinal e estimula a saída de ferro dos macrófagos, o que ocasiona acúmulo de ferro nos tecidos.
- 64 O uso de flebotomia periódica constitui a base do tratamento da hemocromatose hereditária, pois objetiva a manutenção dos níveis de ferritina sérica abaixo de 100 micrograma/L.
- 65 Na forma de hemocromatose adquirida pós-transfusional, o acúmulo de ferro pode ocorrer pela presença de anemia crônica que estimule a produção de eritropoetina via HIF-1 (*hypoxia inducible factor*), que, por sua vez, inibe a produção de hepcidina e estimula a eritropoese.

Um homem de 60 anos de idade apresentou-se ao pronto-socorro com fadiga profunda e hemoglobinúria, depois de ter consumido favas no jantar. O paciente apresentava o seguinte quadro: Hb = 6,0 g/dL (N = 12-17), Ht = 18% (N = 36%-42%); contagens de leucócitos e plaquetas foram normais; LDH 1.200 mg/dL; hiperbilirrubinemia indireta (BT = 6,0, sendo bilirrubina direta = 1,0 e bilirrubina indireta = 5,0); reticulócitos = 26%; o teste de Coombs direto e o indireto resultaram negativos.

Considerando o caso clínico apresentado, julgue os itens a seguir.

- 66 Os corpúsculos de Heinz podem estar presentes na análise da lâmina do sangue periférico nos episódios hemolíticos de pacientes com deficiência de G-6PD, que é uma hipótese diagnóstica no caso em questão. Tais corpúsculos são visualizados apenas por coloração com manchas supravitais, não sendo, portanto, visualizados pela coloração de Wright.
- 67 Algumas medicações devem ser evitadas pelo paciente desse caso, como antimaláricos, derivados das sulfas e alguns antibióticos, como cloranfenicol, devido ao risco de hemólise induzida por drogas.
- 68 O tratamento da deficiência de G-6PD durante crise hemolítica é baseado em corticoterapia e esplenectomia, caso as crises sejam muito frequentes.
- 69 O quadro clínico do paciente sugere anemia hemolítica não imune com contagem de plaquetas normais, por isso, entre os diagnósticos diferenciais, o quadro de púrpura trombocitopênica trombótica deve ser aventado.
- 70 A pesquisa do clone de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) pelo teste de HAM e SACAROSE (padrão-ouro para diagnóstico) deve ser encorajada, mesmo que o paciente não apresente histórico de trombose ou citopenias.
- 71 O defeito da piruvatoquinase requer a análise morfológica da lâmina do sangue periférico para avaliação de sinais de anormalidades na membrana eritrocitária como eliptocitoses.

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal da célula-tronco hematopoiética que resulta na produção de células sanguíneas que exibem mutação somática que inativa o gene da PIG-A na célula-tronco hematopoiética. No que se refere à HPN, julgue os itens a seguir.

- 72 Os testes diagnósticos mais específicos e sensíveis à HPN são o teste de HAM e SACAROSE, que identificam clones pequenos e praticamente sem interferência com transfusões. A citometria de fluxo para pesquisa dos clones de HPN apresenta baixa sensibilidade e custo elevado.
- 73 Os marcadores CD55 e CD59 estão diretamente ligados à patogenia da HPN, particularmente a última que protege a célula do efeito lítico do complemento ativado. A deficiência de CD55 e CD59 torna as plaquetas mais vulneráveis à ativação pelo complemento e a subsequente trombose.
- 74 Na HPN, a hemoglobina livre no plasma capta o óxido nítrico, determinando sua depleção plasmática e tissular, o que ocasiona manifestações clínicas como vasoespasmos esofágicos, disfunção erétil, insuficiência renal e trombose.
- 75 O tratamento da HPN é planejado de acordo com as manifestações clínicas, assim, se o quadro possui maior repercussão hemolítica, altas doses de corticoide são recomendadas. O eculizumabe é uma opção tardia de tratamento nos casos não responsivos ao corticoide em doses elevadas, enquanto o transplante de medula óssea deve ser encorajado para todos os pacientes com HPN que tenham doador compatível.

A síndrome hipereosinofílica (SHE) caracteriza-se pela excessiva produção de eosinófilos associada à infiltração de órgãos alvo, acometendo primariamente o coração, o que causa endomiocardiofibrose e fenômenos cardioembólicos. A respeito da SHE, julgue os próximos itens.

- 76 Os critérios diagnósticos da SHE elencados pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016) incluem contagem de eosinófilos no sangue periférico acima de 1.500/microL (persistente por mais de seis meses), exclusão de outras causas de eosinofilia, sinais de lesão de órgão provocada por eosinofilia, ausência de blastos no sangue periférico e na medula óssea, e BCR-ABL negativo.
- 77 A síndrome de Churg-Strauss é um diagnóstico diferencial da SHE, pois apresenta envolvimento pulmonar, eosinofilia e envolvimento cutâneo devido a vasculite sistêmica necrotizante.
- 78 A distinção das leucemias agudas com eosinofilia da SHE exige análise dos genes *PDGFR* alfa e *PDGRF* beta.
- 79 A terapêutica da SHE é baseada em corticoides, hidroxiureia e interferon, sendo o transplante de medula óssea o tratamento padrão-ouro para essa patologia, independentemente da idade do paciente.
- 80 A SHE está incluída entre as doenças mieloproliferativas JAK-2 positivas, sendo o uso dos inibidores de tirosinoquinase um tratamento promissor para essa patologia, assim como nas demais síndromes mieloproliferativas.

Uma mulher de cinquenta e nove anos de idade, diagnosticada com leucemia mieloide crônica (LMC), utilizou imatinibe 400 mg por dia durante 18 meses. Na avaliação de 12 meses, a paciente apresentou resposta molecular maior e resposta citogenética completa. Na avaliação de 18 meses, o transcrito de BCR-ABL aumentou para 5%, e a citogenética mostrou a presença de t(9; 22), e três das 20 metáfises abrigam o pH+. Ela está em conformidade com o imatinibe 400 mg ao dia e não tomou nenhum outro medicamento. A análise mutacional do domínio quinase BCR-ABL revelou o F317L.

Com relação à LMC, julgue os itens a seguir.

- 81 Em situações como a descrita, é necessário verificar se há conformidade e interações medicamentosas. A verificação do *status* mutacional do BCR-ABL é uma opção aceitável, pois há um subgrupo de clones mutantes associados a respostas deficientes aos inibidores de tirosinoquinase (TKI), como a mutação F317L, cujo TKI mais indicado seria o Nilotinib.
- 82 O imatinibe foi o primeiro TKI a demonstrar atividade significativa em todas as fases da LMC.
- 83 Entre os eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao uso do mesilato de imatinibe, estão incluídos casos de insuficiência cardíaca e problemas hepáticos. Em mais de 50% dos pacientes portadores de LMC, em fase crônica, o imatinibe ocasionou mielossupressão em graus 3 e 4.

Paciente de vinte e oito anos de idade, sexo feminino, procurou atendimento médico por ter verificado, nas últimas quatro semanas, uma massa em seu pescoço, do lado esquerdo. Apesar de o estado geral da paciente ser bom — sem emagrecimento, febre ou sudorese —, o médico que a atendeu, após exame minucioso, solicitou uma ultrassonografia do pescoço, que revelou um linfonodo cervical direito de 3,5 cm, aparentemente maligno. Diante desse resultado, foi solicitada uma biópsia excisional do linfonodo, a qual revelou um linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular, e a tomografia PET-CT mostrou a atividade de FDG em cadeias ganglionares cervicais bilaterais, axilares e supradiafragmática, sem lesão *bulky* ou captação óssea, com linfonodos de 3 cm de diâmetro. Seu estadiamento evidenciou tratar-se de IIIA.

Considerando o caso clínico apresentado e aspectos relativos ao linfoma de Hodgkin, julgue os itens que se seguem.

- 84 A biópsia de medula óssea nesse caso é desnecessária, devido ao avançado estágio da doença e ao mau prognóstico. O tratamento dessa paciente deve incluir dois ciclos de quimioterapia (QT) associados à radioterapia (RT) na técnica de manto.
- 85 Para estratificação de risco dessa paciente, os fatores de mau prognóstico devem ser calculados levando-se em consideração as seguintes características clínicas e laboratoriais: desidrogenase lática elevada (DHL), idade avançada, leucocitose acima de 12.000 e dosagem de beta 2 microglobulina — marcador de células B.
- 86 O linfoma Hodgkin do tipo predominância linfocítica nodular é uma entidade distinta da forma clássica, que apresenta os seguintes marcadores de imuno-histoquímica: CD 15 e CD 30 negativos.

Um homem de sessenta e dois anos de idade foi submetido a esplenectomia, devido a um linfoma localizado na zona marginal esplênica, tendo recebido, antes da cirurgia, as três imunizações necessárias. Após a cirurgia, o paciente apresentou sangramento retroperitoneal de grande volume e precisou receber transfusões de concentrado de hemácias. O paciente possui história de deficiência de IgA.

Considerando esse caso clínico, julgue os itens subsecutivos, com relação à medicina transfusional.

- 87 A deficiência de IgA é um evento adverso transfusional agudo que pode levar a consequências a longo prazo; entre elas está a reação pós-transfusional tardia, chamada de imunomodulação humoral do receptor.
- 88 O hemocomponente que apresenta maior risco de acarretar injúria pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) é o concentrado de hemácias, devido ao fato de este ser rico em granulócitos e possuir níveis elevados de IgA.
- 89 A presença de anti-IgA em um receptor com deficiência de IgA pode levar à anafilaxia — contra o antígeno IgA nas unidades de hemácias do doador. Pacientes com essa deficiência podem desenvolver urticária, chiado, choque e parada cardíaca. Ao lavar as unidades de hemácias do doador, os anticorpos IgA serão removidos. No entanto, encurta-se a vida útil dos glóbulos vermelhos para < 24 horas.

A respeito dos distúrbios de coagulação, julgue os próximos itens.

- 90 A síndrome antifosfolípide catastrófica é caracterizada por trombose em mais de três sítios e ocorre em apenas 10% dos casos; geralmente, ela acomete sítios venosos e evolui com excelentes respostas a terapias imunossupressoras.
- 91 É constatada uma deficiência da glicoproteína Ib na trombostenia de Glanzmann, cujo diagnóstico pode ser feito por meio do teste de agregação plaquetária, pelo qual se verifica a não agregação com a ristocetina e intensa agregação com ADP, colágeno e epinefrina.
- 92 A deficiência de atividade da ADAMTS 13 é evidenciada tanto em pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) congênita quanto em pacientes com PTT adquirida; nesse último caso, a deficiência pode associar-se à presença de inibidor, representado por autoanticorpos dirigidos contra a ADAMTS 13.

Acerca das gamopatias monoclonais, julgue os itens a seguir.

- 93 As anormalidades cariótipo — citogenética por bandeamento G — são encontradas em mais de 50% dos pacientes com mieloma múltiplo, sendo a mais comum a deleção do cromossomo 13. Na era dos novos agentes quimioterápicos — bortezomibe, daratumumabe, carfizomibe —, os pacientes com a deleção do cromossomo 13 evoluem com piores taxas de resposta completa aos tratamentos quimioterápicos disponíveis.
- 94 Os pacientes portadores de macroglobulinemia de Waldstrom com níveis de IgM acima de 4-5 g/dL e com indicação de tratamento são candidatos à plasmáfese terapêutica antes do esquema de quimioterapia com rituximab, pois, caso contrário, poderá ocorrer efeito FLARE relacionado ao anticorpo monoclonal.
- 95 São critérios diagnósticos de mieloma múltiplo *smoldering*, estabelecidos pelo IMWG (International Myeloma Working Group): plasmócitos monoclonais presentes na medula óssea > 10% e presença de proteína monoclonal sérica > 3 g/dL, sem evidência de comprometimento em órgãos-alvo.

**96** A eletroforese de proteínas séricas mostra um pico monoclonal sérico ou urinário em virtualmente todos os pacientes com amiloidose sistêmica, sendo essa técnica mais sensível para detecção da proteína monoclonal de cadeia leve e pesada. Atualmente, a biópsia da gordura com coloração de vermelho do Congo é um método em desuso.

---

Com relação às leucemias agudas (LMA) em adultos na faixa etária de trinta a sessenta anos de idade, julgue os itens que se seguem.

**97** Nos pacientes com LMA de alto risco, os resultados com a quimioterapia convencional e com o transplante de medula óssea (TMO) alogênico em primeira remissão são equivalentes. Assim, caso os pacientes, após o quarto ciclo de quimioterapia com citarabina em alta dose, permaneçam em remissão, não haverá precocidade para encaminhamento para TMO, estando reservada essa última modalidade terapêutica aos casos de recaída.

**98** A hiperleucocitose (leucócitos  $> 100.000/\text{mm}^3$ ) é um achado frequente nas leucemias agudas linfoblásticas e ocorre em mais de 60% dos pacientes adultos na faixa etária citada no texto.

**99** A fusão do gene em consequência da translocação cromossômica (t(9;22)(q34;q11)) é a anormalidade citogenética mais comum em adultos jovens com LLA; o tratamento com melhores taxas de sobrevida global e livre de progressão para esse caso consiste na associação de inibidor de tirosina quinase com quimioterapia, estando o transplante de medula óssea indicado para casos refratários.

**100** São correlações moleculares descritas nas leucemias agudas a LMA promielocítica associada com t(11;17); o gene AML-1 ETO associado t(8:21); a LLA com prognóstico desfavorável t(9;22); e a LLA prognóstico favorável associada com a presença de hiperplóidia.

Espaço livre