

EVOLUÇÃO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA A LEUCEMIA AGUDA DE LINHAGEM AMBÍGUA

NF Beccari, ALJ Silva, GM Raitz, I Garbin,
LN Farinazzo, MS Urazaki, CCI Streicher,
IG Vitoriano, NR Ziolle, MCL Falco

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP,
Brasil

Objetivo: Relatar um caso de leucemia de linhagem ambígua pós síndrome mielodisplásica do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão do prontuário. **Relato de caso:** Paciente masculino, 51 anos, em seguimento devido neoplasia mieloide relacionada a tratamento (WHO, 2016). Diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica de muito alto risco (IPSS-R:6,5) em fevereiro de 2021, secundária a tratamento quimioterápico para Linfoma de Hodgkin realizado em 2006. Evoluiu com piora das citopenias e aumento da necessidade transfusional em julho/2021, sendo indicada nova avaliação medular. O mielograma evidenciou 66% blastos de tamanho grande, com intermediária relação núcleo-citoplasma e nucléolo evidente. A imunofenotipagem por citometria de fluxo evidenciou duas populações blásticas: 28% de células mieloides imaturas, as quais expressam os antígenos MPO, CD34, HLA-DR, CD117, CD45, CD38, CD13, CD33 e C7 anômalo, e outra população composta por 2% de blastos de linhagem linfóide B, os quais expressam CD19 de forte intensidade, CD10, CD22, TdT, CD34, HLA-DR, CD33 e CD7. Os achados imunofenotípicos são consistentes com leucemia de linhagem mista B/mieloide. Indicado tratamento com protocolo 7+3. **Discussão:** Leucemia aguda de imunofenótipo misto (MPAL) é uma entidade rara e corresponde a cerca de 2-5% de todas as leucemias agudas. Possui distribuição bimodal com pico aos 19 e 60 anos e tem leve predominância no sexo masculino. Os sintomas são relacionados à síndrome de falência medular. O diagnóstico de MPAL se baseia na caracterização de células com antígenos de linhagens distintas, podendo apresentar duas populações de diferentes linhagens ou população única de blastos com antígenos de duas linhagens. Neste caso, evidenciou-se MPAL B/mieloide, a mais frequente. Conforme a classificação da WHO de 2008, a linhagem mieloide é demonstrada pela positividade para mieloperoxidase em associação a marcadores de linhagem imatura; os blastos da linhagem B são confirmados pela expressão de CD19 em associação aos marcadores CD10, CD79a e/ou CD22. Possui prognóstico reservado, sendo o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas fortemente recomendado após alcançar resposta completa com quimioterapia. **Conclusão:** Pelos critérios da WHO 2016, o paciente recebeu diagnóstico de SMD relacionada a terapia prévia, sendo as drogas associadas dacarbazina, doxorubicina e vinblastina. Classificado como muito alto risco pelo IPSS-R, evoluiu para leucemia aguda após 3 meses. O diagnóstico final foi de neoplasia mieloide relacionada à terapia, com transformação leucêmica para leucemia aguda de linhagem ambígua, entidade rara e de prognóstico reservado.



FLT3 E BCR-ABL1 CONCOMITANTE EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

VS Siqueira, LFSK Pantoja, TX Carneiro,
JCPS Filho, MA Pinto, JRM Barros, BLSA Lima,
JS Fujishima, EA Fonseca, RMR Burbano

Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil



Introdução: Nos últimos anos a identificação de mutações em genes direcionáveis, como IDH1, IDH2 ou FLT3 tem ajudado a definir o prognóstico e orientar a terapia nos casos de leucemia mieloide aguda (LMA). Já a mutação BCR-ABL1 em LMA de novo trata-se de uma entidade provisória na classificação atual da World Health Organization (WHO) de 2017. A descrição de ambas as mutações concomitantes, é um evento raro na literatura. **Relato de caso:** Homem, 25 anos, admitido com queixa de astenia, necessidade de suporte transfusional e presença de blastos em hemograma. O aspirado de medula óssea demonstrou a presença de 54% de blastos. Na imunofenotipagem, encontrou-se 83% de blastos que foram positivos para MPO, CD13, CD7, CD2, CD34, CD123, CD99, CD117, CD38 e HLA-DR, compatível com LMA. O paciente mostrou-se positivo para a mutação FLT3-ITD (por reação de cadeia de polimerase alelo específico fluorescente e genotipagem por eletroforese capilar), BCR ABL1 positivo para a isoforma p190, com quantificação de 0,02482% transcritos (por reação de cadeia de polimerase em tempo real). O cariótipo revelou, que em 20 metáfases analisadas foram detectados: 3 com cariótipo 46, XY, t(9;22); 7 com cariótipo 45, XY, t(9;22), -7; 10 com cariótipo 46, XY, t(9;22), +21. O paciente foi induzido com I3A7 e midostaurin, sem resposta. Sendo, reinduzido com MEC em associação com sorafenibe. Ainda refratário a segunda linha de tratamento, foi submetido a indução com Ida-Flag e iniciado dasatinibe, com resposta completa no D26 e encaminhado ao transplante alogênico em uso de dasatinibe. **Discussão:** O surgimento de BCR-ABL1 como uma anormalidade secundária e resultado de uma possível evolução clonal na LMA recidivante/refratária, esporadicamente foi relatado no tratamento pós-quimioterapia e na pós-terapia com agentes inibidores de FLT3. Poucos estudos demonstram a detecção concomitante das anormalidades genéticas já no momento do diagnóstico. Em um deles a mutação FLT3 identificada foi do tipo TKD, diferentemente do paciente citado, em outro houve ainda a associação da mutação NPM1, não pesquisada no paciente relatado. Pacientes com LMA associada a BCR-ABL1 normalmente são refratários a quimioterapia convencional e a terapia com inibidores de tirosina quinase (ITK) isolada não parece controlar a doença. No caso em questão, com apenas 0,02482% de transcritos, o resultado foi considerado falso positivo e o paciente foi tratado para a mutação FLT3. Após o resultado do cariótipo e refratariedade demonstrada, foi associado ITK ao tratamento com excelente resposta. O tratamento ideal para esses casos ainda não está estabelecido, contudo, relatos recentes sugerem que a baixa taxa de indução de remissão completa e a sobrevida curta de casos de LMA BCR-ABL1 implicaram melhores resultados com a quimioterapia combinada com ITK seguida por transplante alogênico, sendo até o momento a única maneira eficaz de melhorar a sobrevida desses pacientes. O ponatinibe

parece ser um potente ITK com atividade inibidora pan BCR-ABL1 e forte atividade inibidora de FLT3. Para o caso relatado, com as duas mutações presentes no início, o uso de ponatinibe em conjunto com a terapia convencional, seguido pelo transplante alogênico parecia uma alternativa apropriada. **Conclusão:** Outrossim, o presente relato pode contribuir e estimular uma melhor compreensão da fisiopatologia da concomitância das mutações FLT3 e BCR-ABL no início da patologia e ensaios clínicos que promovam alternativas terapêuticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.264>

GILTERITINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

FV Costa, ML Souza, AA Lima

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: Em março de 2020, gilteritinibe foi aprovado pelo Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como uma nova opção terapêutica para o tratamento de pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recidivada (LMA R/R) ou refratária (resistente ao tratamento) e com mutação no gene FLT3. A LMA é o tipo mais comum de leucemia em adultos e caracteriza-se pela proliferação anormal de progenitores hematopoiéticos, os quais são incapazes de amadurecer e de responder aos reguladores naturais de proliferação e morte celular. Com passar dos anos, detecção de alterações genéticas, citogenéticas e moleculares tornaram-se cada vez mais importantes no diagnóstico e no manejo de pacientes com LMA. Mutações no FLT3 são as alterações genéticas mais comuns na LMA, identificadas em aproximadamente um terço dos pacientes recém-diagnosticados. Mutações FLT3 podem ser subdivididas em duplicação interna em tandem (ITD), presentes em aproximadamente 30% dos pacientes, e mutações pontuais no domínio tirosina quinase (TKD), presentes em aproximadamente 7%. As mutações de duplicação interna em tandem do FLT3 (FLT3-ITD) estão associadas ao aumento da recidiva e à menor sobrevida global. Quando pacientes FLT3-ITD têm recidiva, seu prognóstico é desfavorável em comparação com outros pacientes com LMA. Alguns inibidores de FLT3 vem sendo estudados nos últimos anos e gilteritinibe é um desses inibidores pertencentes à segunda geração. **Objetivo:** avaliar como o tratamento com gilteritinibe pode ser benéfico para LMA recidivada ou refratária e com mutação no gene FLT3. **Metodologia:** trata-se de uma revisão integrativa para avaliar o uso do gilteritinibe no tratamento da LMA. Realizou-se pesquisa na base de dados *Pubmed* utilizando os termos “gilteritinib” and “acute myeloid leukemia” e “gilteritinib and FLT3 inhibitor”. Como critérios de inclusão: a) artigos completos b) ensaios clínicos c) estudos disponíveis nos idiomas português, inglês ou espanhol d) recorte temporal de 2016 a 2021. **Resultados e discussão:** Foram encontrados cinco artigos, sendo três artigos selecionados para esta revisão. O gilteritinibe é um inibidor oral, potente e seletivo da FLT3. Estudos de fase 1/2 avaliaram a segurança, eficácia e farmacocinética do fármaco. Estudos

clínicos de fase 3, adultos com LMA com mutação FLT3 recidivada ou refratária foram randomizados para receber gilteritinibe (dose de 120 mg por dia) ou quimioterapia de resgate. A sobrevida global média no grupo que recebeu gilteritinibe foi significativamente maior (9,3 meses) do que no grupo de quimioterapia de resgate (5,6 meses). Os eventos adversos mais frequentes foram neutropenia febril, anemia e trombocitopenia. Gilteritinibe é disponibilizado comercialmente como hemifumarato de gilteritinibe na forma farmacêutica comprimido. Cada comprimido contém 44,2 mg de hemifumarato de gilteritinibe, equivalente a 40 mg de gilteritinibe. A dose recomendada é 120 mg (três comprimidos de 40 mg) uma vez ao dia, por via oral. Exames bioquímicos e cardiológicos são importantes antes e durante o tratamento. **Conclusão:** Os pacientes com LMA recidivada ou refratária com mutação no gene FLT3 que usaram gilteritinibe tiveram sobrevida global significativamente mais longa. Apesar dos efeitos benéficos, o medicamento está disponível no Brasil apenas na rede privada e possui elevado custo. Enquanto o medicamento não é fornecido pelo sistema público, judicializações podem ocorrer como forma de garantir o acesso ao tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.265>

GRANULOCYTIC SARCOMA OF THE CNS AS A CAUSE OF MEDULLARY COMPRESSION: A CASE REPORT

HC Custodio, BM Becker, AZ Krebs, GT Portolan

Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brazil

Case presentation: A 24-year-old man, previously healthy, presented to the hospital emergency in February 2021, complaining of pain in the back region radiating to the flanks and hips for 12 days. He had previously sought care on three occasions, without relief with anti-inflammatory drugs. On admission, his physical examination was normal, and laboratory tests showed 23900 leukocytosis and 70% blasts, no anemia or thrombocytopenia, normal renal and liver function tests, and negative serologies. Chest radiography and ultrasound of the abdomen plus urinary tract showed no particularities. Immunophenotyping was requested, which diagnosed maturation acute myeloid leukemia; the patient was hospitalized for therapy. He still complained of intermittent pain crises in the lumbar region, evolving with bladder dysfunction, weakness, and paresthesia in both lower limbs. Upon starting protocol with Cytarabine + Daunorubicin on the fourth day of hospitalization, the man evolved with proprioceptive loss and paraplegia of the lower limbs. Urgent magnetic resonance was requested, showing an expansive formation in the posterior epidural space at the level of T9-T11, suggestive of granulocytic sarcoma. Lesion biopsy was not performed. A course of dexamethasone was carried out and a response to chemotherapy was observed; the patient had a partial return of strength in both lower limbs and completed the systemic treatment. **Discussion:** Acute myeloid leukemia (AML) is the most prevalent acute leukemia in adults, representing about 1% of all neoplasms, 10% of which are of the subtype called