

CEFALOCROMINA EXIBE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E POTENCIALIZA A APOPTOSE INDUZIDA POR VENETOCLAX NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

MCD Nascimento^a, DA Pereir-Martins^b,
GAS Alcântara^c, KC Lima^a, HP Vicari^c,
MJP Ferreira^c, LV Cost-Lotufo^c, GA Huls^b,
JJ Schuringa^b, JA Machad-Neto^c, EM Rego^a

^a Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Cancer Research Center, University of Groningen, Groningen, Holanda

^c Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

A combinação do inibidor de BCL2 venetoclax (VEN) com agentes hipometilantes (por exemplo, azacitidina, AZA) aumentou significativamente as taxas de remissão completa (RC) e prolongou a sobrevida global de adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) que não eram elegíveis para quimioterapia intensiva. No entanto, VEN+AZA não são um tratamento curativo e a resistência a VEN e/ou recidivas são comuns. Portanto, é necessária a busca de novos agentes capazes de superar a resistência do VEN. O presente estudo objetivou analisar o efeito da cefalocromina (CPC), um composto natural obtido do *Comospora vilior*, em células de LMA. Inicialmente, CPC e VEN foram avaliados em monoterapia num painel de linhagens celulares de LMA (n=12). Com 72h de incubação, os valores de concentração inibitória 50% (IC₅₀) para CPC variaram de 0,45 a >20 µM entre as linhagens, enquanto os valores para VEN variaram de <0,001 a 17,5 µM. Para avaliar os efeitos citotóxicos do CPC em células saudáveis, tratamos células mononucleares de sangue periférico humano de 4 doadores saudáveis, e os valores de IC₅₀ variaram de 3,7 a 8,8 µM, o que indica a existência de uma janela terapêutica. Para avaliar os efeitos da combinação de CPC + VEN na LMA, realizamos experimentos em modelos escolhidos com base em sua sensibilidade ao VEN (células Kasumi-1 e U937 como parcialmente resistentes e OCI-AML3 exibindo maior resistência VEN). Os efeitos combinados em todos os modelos de LMA revelaram maior efeito anti-leucêmico do VEN quando combinado ao CPC. Em seguida, avaliamos quais mecanismos moleculares estariam subjacentes a esse sinergismo. Células de LMA tratadas com CPC apresentaram aumento da população sub-G1 (células apoptóticas) de maneira dose-dependente, o que foi ainda corroborado pelo aumento dos níveis de Anexina-V nas células tratadas. Os efeitos do CPC na indução da apoptose foram mais evidentes nas células Kasumi-1 quando comparadas com as células U937 e OCI-AML3. Nas células OCI-AML3 (que exibem a maior expressão de MCL1), a combinação de baixas concentrações de VEN (1 µM) e CPC (1,8 µM) mostrou uma indução de apoptose em 95% das células. Da mesma forma, a combinação CPC + VEN resultou em níveis mais elevados de indução de apoptose em células U937 e Kasumi-1 (portadora da mutação em TP53 R248Q). A análise metabólica das células tratadas com CPC revelou danos mitocondriais associados à redução da massa mitocondrial. A análise proteômica mostrou aumento dos níveis de clivagem de PARP1 (apoptose) e

γH2AX (dano ao DNA) após o tratamento com CPC em todos os modelos avaliados, enquanto MCL1 foi reduzido em células Kasumi-1. Além disso, os níveis de SQSTM1/p62 foram reduzidos nas células U937 e Kasumi-1, sugerindo indução de autofagia pelo CPC. Finalmente, esses achados foram confirmados em uma coorte de amostras de LMA tratadas *ex vivo* (n = 10) tratadas com CPC e VEN isoladamente ou em combinação. Em resumo, o tratamento com CPC foi capaz de diminuir a viabilidade celular e a sobrevivência das células de LMA, enquanto poupa as contrapartes saudáveis. O tratamento com CPC causou lesão à integridade mitocondrial, dano ao DNA e diminuiu a expressão de proteínas relacionadas à resistência de VEN em LMA, possivelmente explicando os efeitos sinérgicos observados entre VEN e CPC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.602>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM DELEÇÃO DO 7P: UM RELATO DE CASO

IO Corrêa^{a,b}, LZ Munhoz^{a,b}, HP Filik^{a,b},
MSR Oliveira^{a,b}, ER Passos^a, CG Ferreira^b,
EMA Mattos^b, DB Lamaison^b, TEV Costa^b,
LM Fogliatto^{a,b}

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relato de caso tem como objetivo relatar paciente com leucemia promielocítica aguda e deleção do 7p, alteração associado a mielodisplasia. **Relato de caso:** Paciente feminina, 67 anos, portadora de carcinoma urotelial de bexiga diagnosticado em setembro de 2020, foi incluída no protocolo de pesquisa NIAGARA TRIAL, sendo randomizada no braço em estudo com durvalumabe associado a quimioterapia neoadjuvante com gencitabina e cisplatina. Realizado ressecção cirúrgica completa de tumor e prosseguido com durvalumabe de manutenção até novembro de 2021. No entanto, em janeiro de 2023, paciente evoluiu com quadro de hematomas espontâneos em membros superiores e hemograma com pancitopenia com hemoglobina de 9,6 leucócitos de 910 e plaquetas de 28.000. Realizada medula óssea, sendo visualizado em medulograma 83% de blastos médios, com citoplasma intensamente granulares e núcleo clivado. Cariótipo com a translocação 15;17 e deleção do 7. Iniciado protocolo IC APL 2006 em janeiro de 2023, desde a indução paciente já apresentava resposta morfológica e molecular, com doença residual mínima negativa. Em junho de 2023 paciente terminou a terceira consolidação e em reavaliação medular apresentou cariótipo normal, no momento realizando manutenção. **Discussão:** A exposição prévia a drogas citotóxicas com alvo no DNA celular é fator bem conhecido na oncogênese de certas doenças, em particular a mielodisplasia e a leucemia mieloide aguda. A presença da deleção parcial ou completa do cromossomo 5 ou 7 é um achado relativamente específico em pacientes que foram expostos a agentes alquilantes, como a cisplatina. Em relação a leucemia promielocítica aguda, os medicamentos com maior risco são os da classe de inibidores da

topoisomerase II, como a mitoxantrona, doxorubicina e etoposídeo, pela sua capacidade peculiar em clivar os genes PML e RARA, causando a sua translocação. **Conclusão:** A paciente em questão apresentava alterações citogenéticas clássicas da LPA além de alteração provavelmente relacionada à esquema de quimioterapia anterior. Mesmo assim, não é possível inferir que tal doença é originária de uma síndrome mielodisplásica prévia ao quadro. Além disso, após tratamento, paciente apresentou cariótipo normal, sem alterações identificadas previamente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.603>

INFILTRAÇÃO CUTÂNEA EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

LJV Rodrigues^a, SE Oliveira^a, EGRA Câmara^a, CSSD Paiva^a, GC Vieira^a, RLMB Lima^a, LD Trindade^a, FAD Pinto^a, RBC Fagundes^{a,b}, MD Leão^{a,c,d}

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital do Coração de Natal, Natal, RN, Brasil

^d Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença caracterizada pela proliferação de células precursoras mieloides que, apesar de estacionarem o desenvolvimento, continuam exercendo seu potencial de replicação livremente. Assim, ocorre seu acúmulo na medula óssea e eventualmente infiltração no sangue periférico e em outros tecidos extramedulares (2%-10% dos casos de leucemia). Entre os acometimentos extramedulares, há a infiltração cutânea - uma manifestação rara e indicativa de prognóstico avançado da leucemia. **Objetivo:** Relatar caso de infiltração cutânea secundária à Leucemia Mieloide Aguda Subtipo M5. **Relato de caso:** Paciente de sexo feminino, 54 anos, admitida em ambiente hospitalar para realização do primeiro ciclo de quimioterapia (QT) referente ao tratamento de LMA M5 com daunorubicina e arabinosídeo-C. Apesar da redução do número de leucócitos (de 41.660/mm³ para 3.000/mm³ após três dias da infusão) – demonstrando o efeito da terapia sobre a proliferação clonal e o acúmulo de células –, evoluiu com insuficiência respiratória aguda, associada ao surgimento de nódulos e escaras dolorosas distribuídos difusamente pelo corpo e progressão para óbito no 3º dia após o início do tratamento quimioterápico. **Discussão:** As manifestações cutâneas em pacientes com leucemia aguda incluem um espectro que varia desde dermatoses pela doença, infecções secundárias, efeitos relacionados às drogas usadas no tratamento e infiltração leucêmica. Nesse contexto, a avaliação clínica e dermatológica detalhada, com identificação dos casos sugestivos de infiltração blástica extramedular cutâneo-mucosa é determinante para o manejo e seguimento desses pacientes. Isso porque elas podem apresentar diferentes morfologias, tornando-as assim de difícil

diferenciação clínica e histopatológica das lesões cutâneas não específicas, as quais tendem a ocorrer mais frequentemente. Após a suspeita, o diagnóstico do tipo de infiltração deve ser confirmado com realização de exame histopatológico e imunohistoquímico para melhor distinção entre elas. Isto pois a célula neoplásica na pele é menos suscetível à ação dos quimioterápicos, associando a leucemia com infiltração secundária a um pior prognóstico e maior recorrência. **Conclusão:** A suspeita clínica e o diagnóstico oportuno do acometimento cutâneo secundário na LMA são etapas essenciais no seu manejo adequado e constituem um desafio da especialidade, tendo em vista o cenário de pior prognóstico. Para tanto, cabe destacar a necessidade e a relevância de proceder estudo anatomopatológico e imunohistoquímico em casos pertinentes após julgamento clínico adequado, no intuito de obter confirmação diagnóstica e assegurar intervenção segura e precoce.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.604>

ANÁLISE DE SOBREVIDA DE PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PROVENIENTES DE UM HOSPITAL EM FORTALEZA

BMD Nogueira^a, FMCP Pessoa^a, IV Barreto^a, RM Ribeiro^b, KMC Albuquerque^b, DS Oliveira^{a,b}, GS Lopes^c, MEA Moraes^a, MOM Filho^a, CA Moreira-Nunes^a

^a Laboratório de Farmacogenética, Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos (NPDM), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Hospital Geral de Fortaleza (HGF), Fortaleza, CE, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu em 2022 diretrizes para a estratificação de risco de pacientes adultos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de acordo com aspectos clínicos, imunofenotípicos, citogenéticos e moleculares. Este estudo buscou avaliar a estratificação de risco juntamente com o desfecho clínico de pacientes portadores de LLA. **Metodologia:** Mediante aprovação do comitê de ética da Universidade Federal do Ceará (UFC) (Nº 4.798.575), foi conduzido um estudo prospectivo com a análise de prontuários de um grupo de 40 pacientes adultos, originários do estado do Ceará, que foram atendidos no Hospital Geral de Fortaleza (HGF) durante o período compreendido entre Julho de 2021 e Maio de 2023. Todos esses pacientes tiveram seus prontuários e cariótipos analisados, e posteriormente foram estratificados com base nos critérios estabelecidos pela OMS. A análise dos dados foi empregada após a obtenção de consentimento informado através da utilização de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para análise estatística, foi utilizado o teste de sobrevida de Kaplan-Meier, adotando um nível de