

ANÁLISE DO PERFIL CITOGENÉTICO E MOLECULAR NA LMA EM ADULTOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

GM Santoro, LCG Gonçalves, LH Dulley, AMD Penna, ACC Choairy, JSR Oliveira, MSS Almeida

Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

A leucemia mieloide aguda (LMA) é a segunda causa de leucemia em adultos e tipo mais comum de leucemia aguda. Sua incidência aumenta com a idade e representa 1% das neoplasias em adultos. Além dos critérios morfológicos e imunofenotípicos, atualmente são utilizadas técnicas de citogenética e análise molecular no diagnóstico da LMA, assim como na classificação de risco para avaliação da melhor terapia. Daí a importância em entendermos melhor a população atendida em nossa região. **Objetivo:** Descrever o perfil citogenético e molecular de pacientes ao diagnóstico de LMA em adultos, além de avaliar características epidemiológicas e clínicas para melhor entendimento desta neoplasia hematológica. **Método:** Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo transversal, quantitativo de centro único realizado no Hospital Santa Marcelina no período de janeiro de 2020 a janeiro de 2024, consistindo no levantamento de dados do prontuário de pacientes com diagnóstico de LMA. **Resultados:** Foram analisados 156 casos no período de 4 anos, com idade mediana de 52 anos (18 a 89anos), sendo 50% sexo masculino e 50% feminino. Da amostra total, 20,5% apresentavam diagnóstico de leucemia promielocítica aguda (LPA) e 79,5% de LMA. A análise citogenética foi realizada em 107 pacientes com os seguintes resultados: 36,5% normal, 7,1% complexo, 12,2% t(8;21), 3,2% trissomia 8, 2,6% inv16, outros 7,1%. Houve perda de dados em 31,4% devido à material sem metáfase ou não coletado por falta de recursos. Em relação à classificação de risco (*European Leukemia Net risk stratification 2017*), 31 (19,9%) eram risco baixo, 33 (21,2%) intermediário, 26 (16,7%) alto, 23 (14,7%) intermediário sem avaliação molecular e perda de 43 (27,6%) por falta de citogenética. A pesquisa de FLT3 foi positiva em 8,35% dos casos, porém não realizada em 66,7% da amostra total. Em relação à intenção de tratamento, 103 (66%) seguiram proposta de tratamento curativo, 23 (14,7%) quimioterapia baixa dose, 19 (12,2%) paliativo e 11 (7,1%) não elegíveis à tratamento. O TCTH alogênico foi realizado em 29 (18,6%) dos pacientes. Atualmente 40 (25,6%) dos pacientes estão em acompanhamento. As principais causas de óbito foram: sepse foco pulmonar 34%, outras infecções 12,8%, infecção por coronavírus (COVID-19) 9,6% e progressão da LMA em 12,8%. **Discussão:** Apesar da idade mediana de 68 anos descrito na literatura mundial, encontramos uma idade mediana de 52 anos, semelhante a estudo brasileiro recente com idade mediana 44,1 anos ao diagnóstico. A incidência de LPA varia com taxas mais elevadas na América Latina em torno 20 a 25% conforme descrito em nosso grupo. Em relação à classificação de risco, houve perda importante de resultados afetando a classificação principalmente nos pacientes idosos não elegíveis à terapia. O grupo de risco favorável representa 19,9% dos pacientes, porém nem todos os pacientes tiveram acesso à realização de NPM1 e FLT3 com prejuízo na análise final. **Conclusão:** A análise do grupo de pacientes com LMA no

nosso serviço trouxe informações importantes sobre os protocolos realizados, além de mudanças na coleta e armazenamento das amostras para avaliação citogenética e molecular. Com estes resultados, poderemos contribuir para perfil epidemiológico no Brasil, assim como, aprimorar nossos protocolos diagnósticos e terapêuticos na instituição pública.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.684>

ISOFORMA ONCOGÊNICA Δ NP73 CONTRIBUI PARA AGRESSIVIDADE E RESISTÊNCIA AO ATRA NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA VIA REGULAÇÃO DO EIXO NANOG/BMP4

CA Ortiz-Rojas^{a,b}, DA Pereira-Martins^{b,c}, CH Thomé^b, GA Ferreira^b, I Weinhauser^{b,c}, VMD Wagatsuma^b, L Pontes^d, G Huls^c, JJ Schuringa^c, EM Rego^{a,b}

^a Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM 31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Centro de Pesquisa do Câncer Groningen, Centro Médico Universitário Groningen (UCMG), Groningen, Holanda

^d Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: As abordagens de tratamento para a Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) avançaram significativamente com a introdução do ácido all-trans-retinoico (ATRA) e do trióxido de arsênio (ATO). Entretanto, os mecanismos moleculares que influenciam a resposta ao tratamento ainda não estão completamente esclarecidos. O TP73, um gene relacionado ao prognóstico em pacientes com LPA tratados com ATRA + quimioterapia, codifica isoformas divididas em dois grupos principais: TA, que possui o domínio de transativação (TAD) e funções semelhantes ao TP53, e Δ Np73, que, sem o TAD, pode se ligar ao DNA, mas não ativa os mesmos genes-alvo. **Objetivo:** Neste estudo avaliamos o papel das isoformas Δ Np73 α e TAp73 na modulação da eficácia terapêutica do ATRA e ATO na LPA. **Resultados e discussão:** Primeiro, avaliamos a expressão gênica das isoformas de TP73 em células mononucleares da medula óssea (MO) de 98 pacientes com LPA (idade média: 36,1 anos; 51% homens) inscritos no Consórcio Internacional de Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL), tratados com ATRA + quimioterapia. Altos níveis de Δ Np73 foram associados a uma sobrevida global mais baixa (77,8%) em comparação com baixa expressão (96,6%). Em seguida, utilizando sistemas baseados em lentivírus, induzimos a expressão estável de Δ Np73 α ou TAp73 em linhas celulares de LPA NB4 (sensível ao ATRA) e NB4-R2 (resistente ao ATRA). A superexpressão de Δ Np73 α aumentou a proliferação

celular em ambos os modelos de LPA. Após os tratamentos de ATRA e ATRA + ATO, não observamos associação entre as isoformas de TP73 e a resposta diferencial ao ATRA ou ATO em termos de apoptose induzida. Interessantemente, o tratamento com ATO por 24 a 72 horas foi associado à degradação da oncoproteína $\Delta Np73\alpha$. Como o ATO ativa a via de sinalização TP53/TP73, testamos se a superexpressão de TAp73 restauraria a sensibilidade ao ATO em modelos de LPA resistentes ao ATO. A superexpressão de TAp73 α reverteu a resistência ao ATO, sugerindo um papel terapêutico potencial da ativação de TAp73 em casos resistentes. $\Delta Np73\alpha$ também prejudicou a indução de marcadores mieloides por ATRA (CD11b, CD14, CD15), indicando um papel inibitório na diferenciação. Avaliamos a cascata de sinalização BMP4- $\Delta Np73$ -NANOG, um indutor positivo do fenótipo de células-tronco em leucemia mieloide aguda. Nossos achados mostraram aumento da expressão de BMP4 e NANOG em células superexpressas com $\Delta Np73\alpha$ tratadas com ATRA, destacando a importância desse eixo de sinalização. Para identificar novos alvos moleculares na resposta ao ATRA, avaliamos o proteoma das células NB4 superexpressando $\Delta Np73\alpha$ ou TAp73, tratadas com ATRA ou ATRA + ATO. Observamos regulação negativa de proteínas associadas ao splicing de mRNA e regulação positiva da produção de interleucina 8. Por fim, em experimentos *in vivo*, usando blastos de LPA murinos superexpressando $\Delta Np73\alpha$ e TAp73 α , transplantados em camundongos NSG (8 semanas de idade, 50% machos), tratados com ATRA (1,5 mg/kg/dia), ATO (5 mg/kg/dia), ATRA+ATO e veículos por 21 dias, a superexpressão de $\Delta Np73\alpha$ levou a uma redução na eliminação de blastos induzida por ATRA na MO e no baço. **Conclusão:** Nosso estudo destaca as implicações prognósticas e terapêuticas de $\Delta Np73\alpha$ na LPA. A superexpressão de $\Delta Np73\alpha$ regula positivamente NANOG e BMP4 em resposta ao ATRA, reduzindo sua eficácia, o que evidencia o papel crítico da expressão de $\Delta Np73$ na resposta terapêutica, especialmente em regiões onde o ATO não está disponível.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.685>

RELATO DE CASO DE GASTRITE FLEGMONOSA EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: UMA RARA E POUCO COMPREENDIDA ENTIDADE

R Romano, GL Macedo, G Cecchetti, MR Modesto, SHV Freitas, IS Barbosa, JC Faccin, CC Miranda, ACB Edir, EC Nunes

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Relatar a ocorrência de uma rara, pouco compreendida e agressiva doença infecciosa do estômago em um paciente com leucemia linfoblástica aguda em tratamento quimioterápico para recaída de doença. **Materiais e métodos:** Trabalho de descrição de caso tendo por base dados obtidos em prontuário de internamento hospitalar. **Relato de caso:** Paciente com histórico de tratamento prévio de LLA-B cromossomo Philadelphia (Ph) negativo em 2013 submetido ao Protocolo St Jude Estudo XIII. Apresentou recaída medular tardia 5 anos após o tratamento em 02/2019 resgatado ALL

R3 + mantendo DRM +, optado por salvamento com FLAG e consolidação com TCTH haploidenteico em 10/2019. Apresentou 2 recaída em 02/2024 com 70% de blastos em sangue periférico associado a massas em punho e dorso do pé. Massas biopsiadas apresentaram 93,5% de blastos de linhagem B). Em segunda recaída evidenciado presença de cromossomo Philadelphia e optado pelo tratamento com BDMV com intuito de preparar paciente para novo TCTH. Iniciou quadro de neutropenia febril no D18 C2 B.M., com queixa de náuseas e desconforto abdominal discreto em região epigástrica. Hemoculturas + antibioticoterapia de amplo espectro foi iniciada e endoscopia digestiva alta foi realizada, revelando mucosa gástrica antral edematosa e espessada, intensamente enantemática, com erosões planas e ulcerações rasas e grande quantidade de exsudato fibrinoso. TC de Abdome mostrou proeminente espessamento de paredes gástricas, sem sinais de perfuração. 2 dias após, paciente evoluiu para quadro de choque séptico, sendo transferido para UTI. O resultado das hemoculturas colhidas mostrou crescimento de *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Paciente evoluiu com curso fulminante e refratariedade terapêutica evoluindo a óbito. **Discussão:** A gastrite flegmonosa é uma infecção da camada submucosa e muscular da parede gástrica, com evolução rapidamente progressiva e potencialmente fatal. Desde sua primeira descrição até a atualidade, aproximadamente 500 casos foram relatados. Sua etiopatogênese é pouco conhecida, sendo a disseminação hematogênica e a infiltração direta os mecanismos potencialmente envolvidos, ocorrendo em pacientes com fatores de risco como lesões prévias de mucosa e imunossupressão. A apresentação clínica é inespecífica, com manifestações como dor abdominal em epigástrico, vômitos e febre. O Diagnóstico definitivo é baseado em anatomia patológica, de modo que na maioria dos casos acaba sendo realizado de modo presuntivo, baseado em achados clínicos endoscópicos ou tomográficos. Espessamento de parede gástrica com estreitamento luminal e áreas de baixa densidade intramural na tomografia são sugestivos da doença. A terapia de escolha baseia-se em antibioticoterapia de amplo espectro precoce podendo ser associada a gastrectomia parcial ou total. **Conclusão:** A gastrite flegmonosa é uma condição rara porém potencialmente fatal que acomete majoritariamente pacientes imunossuprimidos e deve ser suspeitada dentro do contexto hematológico em pacientes que apresentam clínica sugestiva.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.686>

INVESTIGAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A EXPRESSÃO DOS GENES DA FAMÍLIA CARNITINA PALMITOILTRANSFERASE E AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

LP Santos^a, MT Reis-Silva^a, VJ Silva^a, AMG Aguiar^a, IC Santos^b, JL Coelho-Silva^a, MAC Bezerra^a, AR Lucena-Araújo^a

^a Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil