

NEOPLASIA MIELOIDE/LINFOIDE COM EOSINOFILIA E REARRANJO DO PDGFRB

V Weihermann, JVMF Junior, AE Kayano, EDRP Veloso, V Rocha

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A síndrome hipereosinofílica (SHE) é uma condição incomum e que pode ser um desafio diagnóstico ao se investigar sua causa. Dentro das SHE, as neoplasias mieloides e linfoides com eosinofilia (NMLEo) constituem um grupo de doenças ainda mais raras. Nelas, alterações genéticas recorrentes são encontradas, entre elas, o rearranjo do PDGFRB. **Relato de caso:** Paciente masculino, 29 anos, previamente hígido, iniciou um quadro de emagrecimento e astenia, evoluindo com febre, sudorese noturna e esplenomegalia. No mês seguinte, apresentou dor torácica precordial, taquicardia e edema em membros inferiores, o que motivou sua ida a um serviço de saúde. Nesse momento, foi identificada anemia, plaquetopenia, leucocitose e eosinofilia grave (7 mil). Além disso, foi solicitado um ECG (ínfra de V4-V6 e inversão da onda T) e uma dosagem de troponina (elevada). Devido a esses achados, o paciente foi referenciado para avaliação em nosso serviço. Na avaliação cardiológica, foi realizada uma ressonância magnética, a qual evidenciou achados clássicos de SHE: trombo apical e endomiocardiofibrose. Na avaliação hematológica, em lâmina de sangue periférico, foi observada série branca com desvio até promielócitos, além de eosinófilos com falhas de granulação. Foi, então, realizada avaliação medular, confirmando-se um aumento do número de eosinófilos (21%), além de displasia eosinofílica. Na avaliação molecular, a pesquisa das seguintes alterações mostrou-se negativa: BCR ABL p210 e p190, FIP1L1-PDGFRa, c-Kit, FLT3, JAK2 V617F. O cariótipo e o FISH, entretanto, revelaram a causa da SHE: foi visualizada uma translocação entre os braços longo do cromossomo 5 e o braço curto do cromossomo 9 e um material adicional no braço longo do cromossomo 14. O estudo foi confirmado por FISH, sonda break apart, que mostrou o rearranjo do gene PDGFRB em 86% dos núcleos analisados. O paciente, em seguida, foi submetido a um painel mieloide capaz de estudar 40 genes em DNA e 27 genes de fusão em RNA, incluindo o PDGFRB, o qual, entretanto, não foi capaz de encontrar o gene parceiro do rearranjo. Do ponto de vista de tratamento, foi iniciado imatinib 100 mg/dia. Com isso, em menos de três meses, houve resolução das citopenias e da eosinofilia, com melhora da esplenomegalia e das manifestações cardíacas. **Discussão:** Do ponto de vista genético, o rearranjo do PDGFRB, localizado no cromossomo 5q33, foi descrita pela primeira vez como consequência da t(5;12). Posteriormente, contudo, foram caracterizadas várias outras translocações, sendo mais de quarenta genes parceiros descritos, todos formando proteínas de fusão do tipo tirosino quinases com atividade enzimática constitutiva. Voltando ao caso do nosso paciente, uma possibilidade para a t(5;9) identificada é o rearranjo KANK1/PDGFRB, que é o único já descrito em literatura nessa doença envolvendo as mesmas regiões cromossômicas identificadas em nosso paciente. Porém, chama a atenção que essa alteração foi identificada em apenas um paciente com NMLEo até o momento, e

em sua apresentação, ele tinha trombocitose, ao contrário de nosso paciente. **Conclusão:** Em um grupo de doenças raras, trazemos um caso com apresentação clínica clássica de NMLEo, porém com uma alteração genética rara, e pouco descrita na literatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.813>

MUTAÇÃO E459K E A REFRATARIEDADE AO TRATAMENTO COM IMATINIBE E NILOTINIBE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

IA Martins, AK Lucano, AM Pinheiro, BM Ghiotto, JPF Rosmaninho, TADS Marcos, GMM Pascoal, JR Assis, AFC Vecina, MG Cliquet

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia decorrente da expansão clonal de stem-cells da linhagem mieloide. É caracterizada pela expressão do cromossomo Philadelphia, decorrente da translocação entre o braço longo do cromossomo 9 e braço longo do cromossomo 22. Essa alteração origina o oncogene BCR-ABL, que apresenta atividade tirosina-quinase aumentada, responsável pelo padrão proliferativo excessivo das células na LMC, logo, a supressão dessa proteína é o objetivo principal do tratamento. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LMC e mutação do ABL “E459K” que confere resistência ao tratamento, discutindo a terapêutica adotada para o caso. **Material e métodos:** Estudo descritivo baseado no prontuário do paciente. **Relato de caso:** Homem de 49 anos, apresentava, desde setembro de 2017, emagrecimento de 20 kg e esplenomegalia. Durante a investigação laboratorial, foi evidenciada leucocitose com desvio à esquerda e, pelo cariótipo, a presença do cromossomo Philadelphia, iniciando tratamento com Imatinibe 400 mg/dia. Após 3 meses, não apresentou resposta hematológica satisfatória e BCR/ABL de 94%, sem falha de adesão e com pesquisa de mutação do BCR/ABL negativa. Com isso, foi optado por alterar a medicação para Nilotinibe 400 mg de 12/12h. O paciente seguiu em acompanhamento, apresentando resposta molecular maior (RMM), mas, após 5 anos de uso, tornou-se novamente refratário, com BCR/ABL de 72,6%, configurando alto risco de transformação para Leucemia Aguda. Foi aventada a hipótese de mutação resistente à medicação, sendo encontrada a mutação E459K, que confere resistência ao tratamento com Imatinibe e provavelmente ao Nilotinibe. Com isso, iniciou novo tratamento, desta vez com o Ponatinibe 45 mg/dia. O paciente segue em acompanhamento, com resposta hematológica completa e redução do BCR/ABL para 33,5% após 1 mês e 12,2% após 2 meses de tratamento. **Discussão:** Os inibidores de tirosina-quinase possuem como principal representante o Imatinibe, que atua inibindo o domínio ABL da proteína BCR-ABL1. A resistência a esse medicamento pode ocorrer em até 30% dos pacientes que os usam como primeira linha terapêutica. No caso, a refratariedade foi constatada após 3 meses de terapêutica adequada. Fez-se necessária, então, a mudança para Nilotinibe e, com isso, o paciente apresentou RMM por 5 anos, até que tornou-se