

^a Department of Clinical Analyses, Toxicology and Food Science, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Hematology Division, Department of Medical Imaging, Hematology and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Chemistry Department, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of the Philadelphia chromosome (Ph) and/or the BCR::ABL1 oncogene, which encodes the constitutively activated Bcr-Abl tyrosine kinase protein. Bcr-Abl tyrosine kinase promotes the activation of various cellular signaling pathways, resulting in exacerbated cell proliferation and resistance to apoptosis. CML is initially diagnosed in the chronic phase, characterized by uncontrolled clonal expansion and a high white blood cell count. Without an effective drug intervention, CML may progress to accelerated and blast phases, characterized by high counts of immature myeloid/lymphoid cells in the bone marrow and peripheral blood. The tyrosine kinase inhibitor (TKI) is the gold standard treatment for CML patients. This therapy can induce high rates of hematological, cytogenetic, and molecular remission in CML patients. However, disease progression and therapeutic resistance remain a challenge in improving the prognosis of CML patients. In this context, studies on the cellular and molecular mechanisms involved in TKI resistance and CML progression are still necessary to identify new biomarkers and therapeutic targets. **Aims:** 1) To describe gene signatures that predicts CML progression and response to therapy; 2) To explore the relationship between transcriptomic and the metabolomic plasma profiles from CML patients. **Subjects, Material and methods:** Three publicly available gene expression datasets comparing patients with CML in the chronic phase (CP) and CML patients in the advanced phase (AP) were analyzed. The *in silico* analysis was performed to identify the set of differentially expressed genes (DEGs) and the gene signature associated with progression. The results were validated through gene expression in patients at different stages of CML using real-time PCR. Additionally, lipid mediators were quantified in plasma samples from 28 CML patients using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC/MS). **Results:** The *in silico* analysis by principal component analysis (PCA) revealed the separation of samples from CML patients in CP and AP. The Venn diagram identified the most significant DEGs distinguishing AP from CP in CML patients. Furthermore, DEG analysis highlighted the enrichment of the sphingolipid pathway. Metabolomic analysis of the plasma by LC/MS indicated that CML patients in different phases presented differential profiles of active metabolites. **Conclusion:** Transcriptome analysis revealed gene signatures that have the potential to become biomarkers for CML progression. Additionally, the gene enrichment analysis highlighted the differential bioactive metabolites in CML

patients at advanced phases. The analysis of differentially abundant metabolites emerged as a promising criterion to identify patients predisposed to progression and who may not respond effectively to TKIs. **Support:** Supported by CNPq (number 308326/2021-0 and 406361/2021-5); CAPES (process number 001) and FAPESP process number 2021/06841-3 and 2018/00583-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.816>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM NEGATIVAÇÃO DA MUTAÇÃO T315I APÓS IFN-A: RELATO DE CASO

JR Moraes ^a, M Higashi ^a, LL Almeida ^a,
LP Queiroz ^a, D Azuma ^a, TCO Gígek ^a,
JPS Siqueira ^a, DFC Neto ^a, MM Paulo ^a, R Perez ^b

^a Hospital Amaral de Carvalho (HAC), Jaú, SP,
Brasil

^b Universidade São Francisco (USF), Bragança
Paulista, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) com resistência ao Imatinib, apresentando mutação T315I do BCR-ABL e o desaparecimento do clone mutado após tratamento com IFN- α . **Materiais e métodos:** Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário do paciente em acompanhamento no Hospital Amaral Carvalho, Jaú (SP). **Relato de caso:** JSS, 69 anos, masculino, diagnosticado com LMC fase crônica em 2009, iniciou tratamento com Imatinib, não atingindo resposta molecular maior (RMM) após 12 meses de tratamento. Perfil mutacional: presença de T315I em 25% das células BCR-ABL. O transplante de medula óssea (TMO) alogênico foi contraindicado por ausência de doador. Assim, foi mantido Imatinib, por não haver opções terapêuticas disponíveis na época, atingindo RMM. Mantivemos o medicamento até 2015, quando houve perda de resposta, inclusive hematológica. Iniciamos, então, IFN- α 9.000.000UI 3x/semana, com resposta hematológica. Em 2021, pela indisponibilidade de IFN, iniciamos Hidroxiureia. Em 2024, optamos por nova avaliação do TMO. Realizado novo perfil mutacional, desta vez com ausência de T315I. Há 2 meses iniciou Dasatinib, aguardando a avaliação de resposta. **Discussão:** Apesar do melhor prognóstico dos pacientes com LMC nos últimos 20 anos, com o advento dos inibidores de tirosina-quinase (ITK), equiparando à sobrevida global da população geral, a presença de mutações pontuais no domínio ABL, principalmente a T315I, ainda configura uma necessidade não atendida, uma vez que os ITKs de terceira geração com ação nessas mutações (ponatinib e asciminib) ainda não estão disponíveis, principalmente no contexto público. TMO alogênico ainda é uma das poucas opções para estes pacientes. IFN- α foi amplamente utilizado antes da era ITK, e um dos mecanismos de ação parece aumentar a resposta anti-leucêmica dos Lt citotóxicos, através de seu efeito-imunomodulador, ajudando no reconhecimento de antígenos de superfície das células da LMC (principalmente as stem cells primitivas), como proteinase 3, WT-1, hTERT ou MPO. Existem relatos de casos (poucos) nos quais o IFN- α sozinho, ou em associação com ITKs de

primeira ou segunda geração, podem omitir o clone T315I. Este sinergismo pode ser explicado em parte pois a inibição do BCR-ABL pelos ITKs parece restaurar a via do IFN na célula leucêmica. **Conclusão:** A LMC com mutação do T315I corresponde a 10-20% de todas as mutações em pacientes resistentes ao uso de ITK de primeira geração. No contexto público, em que o acesso aos ITKs de terceira geração é uma barreira, o uso de IFN, atualmente, peguado, pode ser uma opção neste perfil de pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.817>

RELATO DE CASO: MIELOFIBROSE PRIMÁRIA TRIPLO NEGATIVO ASSOCIADA A MUTAÇÃO TP53

MEV Batista, JA Castro, TCL Benevides,
DJB Ribeiro, HMG Souza

Universidade Federal de Campina Grande (UFCG),
Campina Grande, PB, Brasil

Introdução: A mielofibrose primária (MFP) caracteriza-se por uma neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL1 negativa, sendo a mais agressiva entre seus subtipos. Sua forma primária é associada a mutações nos genes JAK2, MPL ou CALR em cerca de 90% dos casos, sendo os 10% restantes as formas de mielofibrose triplo negativo (MFTN), comumente associadas a pior prognóstico. O presente relato objetiva ilustrar um caso de mielofibrose primária triplo negativo associada a mutação do TP53. **Caso clínico:** Mulher, 45 anos, iniciou quadro de astenia, apatia e palidez, evoluindo posteriormente com febre vespertina. Exames laboratoriais evidenciaram pancitopenia grave, justificando internação hospitalar para investigação diagnóstica, suporte clínico e transfusional. O mielograma inicial evidenciou alterações displásicas em séries eritroblásticas e granulocíticas, sendo interrogado síndrome mielodisplásica ou alterações secundárias a processo reacional. Biópsia de medula óssea foi sugestiva de mielofibrose primária em fase celular (MF grau 2/3). Não foi realizado estudo citogenético por aspirado medular seco. Apresentava ainda esplenomegalia homogênea (17.7 cm), com painel imunológico e teste rápido para leishmaniose visceral negativo. Pesquisa de mutações genéticas foram negativas para MPL, CALR e mutação V617F no gene JAK2. Concomitantemente a internação, seu irmão foi diagnosticado com leucemia mieloide aguda, levantando a hipótese de predisposição familiar. Realizado sequenciamento genético para câncer hereditário expandido que identificou a presença de duas variantes, uma patogênica e outra provavelmente patogênica, ambas em heterozigose e sem fase definida do gene TP53. A paciente apresentou neutropenia febril refratária a vários esquemas antibióticos, evoluindo com choque séptico e óbito enquanto estava em programação de transplante alogênico de medula óssea. **Discussão:** A mielofibrose triplo negativo é uma condição rara, que tem como importante diagnóstico diferencial a síndrome mielodisplásica fibrótica, podendo ocorrer sobreposição entre as duas doenças. No caso descrito tivemos algumas limitações diagnósticas, levando em consideração a ausência de estudo citogenético. Entretanto, a avaliação histopatológica

por patologista experiente sugere fortemente o diagnóstico de Mielofibrose Primária. Apesar do progresso observado nos últimos anos direcionados a compreensão dos efeitos dos perfis mutacionais, o papel da mutação do TP53 no prognóstico da mielofibrose ainda é pouco compreendido. A associação da mutação do TP53 com neoplasias hematológicas está relacionada a curso clínico agressivo, baixas taxas de resposta as terapias convencionais e sobrevida geral inferior. Quando avaliado o status da mutação em pacientes portadores de mielofibrose primária submetidos a transplante de medula óssea, observou-se que pacientes com TP53 *multihit* apresentavam sobrevida geral inferior e taxas de recidiva superiores, incluindo transformação leucêmica, quando comparados aos pacientes *single-hit*. **Conclusão:** A mielofibrose primária associada a mutação do TP53 possui comportamento agressivo, com altas taxas de transformação leucêmica. Conhecimentos sobre a doença são limitados, com necessidade de ampliação de estudos genéticos para melhor compreensão, adequado diagnóstico e tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.818>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ASSOCIADA A MUTAÇÃO E255V EM TRATAMENTO COM DASATINIBE

MG Cliquet, JR Assis, BN Nascimento,
BP Vasconcelos, G Papaiz, SA Conceição,
LHS Cabral, GSC Francheschetto,
JM Schumacher, ACN Pacheco

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

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa com incidência de 1-2 casos por 100.000 adultos. A patogênese corresponde à fusão do gene ABL1 no cromossomo 9 com o gene BCR no cromossomo 22, o que resulta na expressão de uma oncoproteína denominada BCR/ABL, que em mais de 95% dos pacientes pode ser visualizada na cariotipagem como um cromossomo 22 encurtado, o cromossomo Filadélfia. O quadro clínico inclui fadiga, perda de peso, dor no quadrante superior esquerdo, anemia e esplenomegalia. O diagnóstico é baseado em aspectos clínicos e exames de sangue, como hemograma, assim como análise citogenética e molecular. Para pacientes com LMC, os inibidores da tirosina quinase (TKIs) são utilizados no tratamento. **Objetivo:** Relatar um caso de LMC com perda de resposta ao imatinibe associada à mutação E255V. **Relato de caso:** L.R.V., masculino, 46 anos, iniciou quadro com dores abdominais do lado esquerdo do abdome e perda de peso de 6kg em 1 em agosto/2022. Negava sangramentos, linfonodomegalias, febre ou sudorese noturna. Ao exame físico foi possível observar esplenomegalia. Em agosto/2022 apresentava hematócrito 33,9%, leucócitos 163.000/mm³, plaquetas 650.000/mm³. Mielograma com medula óssea hiperclular nas séries, granulócitos e megacariocítica. Imunofenotipagem com proliferação de células imaturas ou anômalas linfoides T/B/N12. BCR/ABL detectado 53,01%. Fez uso de hidroxiureia por 1 mês e depois imatinibe 400 mg diariamente a partir de