

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



AML with maturation. This is the subtype most associated with granulocytic sarcoma, also called chloroma. Granulocytic sarcoma is a solid tumor of granulocyte precursor cells located in various extramedullary sites, which can cause a copious constellation of symptoms. In this case, MRI showed a highly suspicious lesion for infiltrative chloroma in the CNS, causing a medullary compression syndrome with serious clinical repercussions. In other tissues, local management of the tumor can be performed with surgical resection or radiotherapy, which were unfeasible therapeutic options for the case presented. **Final commentary:** Although rare, granulocytic sarcoma should be considered a differential diagnosis in patients with acute leukemia, who present with compressive symptoms. In some cases, it may represent a hematological urgency, even before the primary neoplasm diagnosis, and its correct management is essential in such situations.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.266>

IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES CELULARES ASSOCIADOS COM IKZF1PLUS EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS PRECURSORAS-B

CB Blunck^a, CP Poubel^a, BA Lopes^a,
MB Mansur^b, M Emerenciano^a

^a Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de
Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Department of Paediatrics, Children's Hospital,
John Radcliffe Hospital and MRC Weatherall
Institute of Molecular Medicine (WIMM), University
of Oxford, Oxford, Reino Unido

A leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-CPB) pode ser classificada pela ocorrência de várias alterações genéticas primárias. As alterações de número de cópias (CNAs) em genes relacionados ao desenvolvimento de células-B, como por exemplo as deleções em *IKZF1* (*IKZF1^{del}*), tem sido associada a um aumento na taxa de recaída e, consequente, prognóstico desfavorável em pacientes com LLA-CPB. Recentemente, foi descrito um novo subgrupo denominado *IKZF1^{plus}*, que é definido pela coocorrência de *IKZF1^{del}* e de deleções em *CDKN2A*, *CDKN2B*, *PAX5* ou *PAR1* na ausência de deleções de *ERG*. Os pacientes com este perfil genômico apresentam um pior prognóstico e um risco significativamente maior de recaídas quando comparados aos casos apresentando somente *IKZF1^{del}*. **Objetivos:** Desta forma, nosso trabalho visa identificar marcadores celulares associados com a presença de *IKZF1^{plus}* em LLA-CPB capazes de identificar este subgrupo precocemente na rotina diagnóstica. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas duas séries de casos independentes (TARGET e MECS). Realizamos análises de expressão diferencial entre grupos de pacientes do TARGET: *IKZF1^{plus}*, *IKZF1^{del}* e *IKZF1^{selvagem}*. A quantificação da expressão dos genes foi realizada por sequenciamento de RNA (RNA-seq) e a análise dos dados através do DESeq2. A caracterização molecular das amostras MECS foi realizada por RT-PCR, FISH e MLPA convencional/digital. A quantificação da expressão gênica foi avaliada por RT-qPCR. Os testes de χ^2 e de Fisher

foram usados para avaliar a significância estatística das associações entre as diferentes variáveis avaliadas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** Foram incluídos 125 pacientes da série TARGET agrupados em *IKZF1^{plus}* (13%), *IKZF1^{del}* (9%) ou *IKZF1^{selvagem}*. Em consequência de um enriquecimento de casos *IKZF1^{plus}* no subgrupo B-others, usamos este subgrupo para realizar análises de expressão diferencial usando DESeq2 para comparar os três grupos *IKZF1*. A análise de expressão diferencial mostrou que os genes que codificam proteínas de membrana mais associados ao grupo *IKZF1^{plus}* são: *KCNA5*, *GREB1*, *EPOR*, *SDK1* e *PTPRB*. Foram caracterizados 113 pacientes do nosso laboratório (MECS), também agrupados em *IKZF1^{plus}* (15,5%), *IKZF1^{del}* (18,5%) ou *IKZF1^{selvagem}* (63,8%). Em relação aos pacientes *IKZF1^{plus}*, 31,5% tinham idade entre 5-11 anos e 52,6% foram categorizados com risco prognóstico alto ($p = 0,05$). Através da análise de expressão gênica observamos que *KCNA5* apresentou-se mais expresso no grupo *IKZF1^{plus}* quando comparado ao grupo *IKZF1^{del}* e *IKZF1^{selvagem}* ($p = 0,002$). Os genes *EPOR*, *PTPRB* e *GREB1* apresentaram-se menos expressos no grupo *IKZF1^{plus}* quando comparado aos demais grupos ($p = 0,031$; $p = 0,02$ e $p < 0,0001$, respectivamente). **Discussão e conclusão:** Os resultados da análise de expressão observados na série de caso MECS validaram os resultados observados pela análise DESeq2 na série de casos TARGET. Estes resultados nos permitiram identificar genes diferencialmente expressos entre os diferentes grupos de *IKZF1* (*IKZF1^{plus}*, *IKZF1^{del}* e *IKZF1^{selvagem}*); observamos que os genes *KCNA5*, *GREB1*, *PTPRB*, *SDK1* e *EPOR*, que codificam marcadores celulares de membrana, estão associados com a presença de *IKZF1^{plus}* em LLA-CPB. Desta forma, o uso de uma ferramenta mais acessível (citometria de fluxo) utilizando esses marcadores, seria capaz de preencher uma lacuna translacional para uma estratificação de risco adequada desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.267>

INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE EZRINA REDUZ O CRESCIMENTO E REGULA GENES RELACIONADOS APOPTOSE E CICLO CELULAR EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

JCL Silva, HP Vicari, K Lima, LV Costa-Lotufo,
JA Machado-Neto

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

Objetivos: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia hematológica caracterizada por uma parada no processo de diferenciação de precursores linfóides em um estágio inicial e que pode invadir medula óssea, sangue periférico e locais extramedulares. As opções terapêuticas disponíveis para a pacientes adultos ainda permanecem limitadas, e as taxas de sobrevida global em 5 anos é inferior a 45%. Um dos principais objetivos do tratamento é prevenir recidivas e diminuir a invasividade em outros órgãos. Recentemente, nosso grupo de pesquisa identificou o gene *EZR*, que codifica a proteína ezrina, como um marcador independente de

