

ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH CUTANEOUS INFILTRATION AND RESPONSE TO TREATMENT WITH AZACITIDINE PROTOCOL ASSOCIATED WITH HIGH DOSES OF VITAMIN

SLBG Oliveira, MM Garcia, VM Sthel, VLP Figueiredo

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, Brazil

Objective: To report a case of acute myeloid leukemia (AML) with cutaneous infiltration and response to the AZAVIT-ABCDEF protocol (Plataforma Brasil CAAE: 53015421.0.0000.5463). **Methods:** to describe the single clinical case carried out through data collection from medical records and literature review. **Results:** Female, 79 years old, admitted due to chills and night sweats for 30 days, associated with an ulcerated lesion with erythematous edges, about 8 cm in the dorsal region of the right foot. Complete blood count with 6,8 g/dL hemoglobin, 105.140 leukocytes/mm³ with 70% blasts and 12.000 platelets/mm³; DHL= 1.493 U/L. Hydroxyurea 1 g/day was started for cyto-reduction, transfusion support and antibiotic therapy due to suspected infection in the skin lesion. Myelogram with 83% of blasts. Positive immunophenotyping for CD13, CD15, CD33, CD34, CD38, CD71, CD117, CD123, HLA-DR. FISH for the 5p15 regions. 31 / 5q31.2, 7q31.2 / 7q22.1-q22.2, 21q22.12 / 8q21.3, 11q23.3, 16p13.11 / 16q22.1, 20q13.12 / 20q12 with trisomy 5 (20 %), 7 (10%), 8 (10%), 11 (20%), 16 (10%), 20 (10%) and tetrasomy of chromosomes 5 (40%), 8 (40%), 11 (40%), 16 (30%) and 20 (40%). Karyotype 46 XX. A diagnosis of AML was made, and the protocol started with cycles of 28 days. Evolved with control of leukocyte, maintaining levels within 10.000/mm³. The skin lesion remained with inflammatory signs even after the end of antibiotic therapy, and it was decided to start prednisone 20 mg/day for 10 days, however, without resolution. Biopsy of the lesion diagnosed infiltrative blastic lesion in the dermis with a perivascular pattern. Immunohistochemistry was positive for myeloperoxidase, lysozyme, CD34 and negative for CD117. August/23: patient in the 5th cycle with a significant reduction in the need for transfusion. Blood count: 2 / 6 Hb = 10,8 g/dL, Leukocytes = 7810 (64.2/0.8/0.4/30.4/4.2) and platelets = 178 mil/mm³. There was complete resolution of the skin lesion and absence of blasts in the periphery. **Discussion:** cutaneous infiltration by neoplastic leukocytes occurs sporadically in AML, being more frequent in monocytic leukocytes. The lesions can range from infiltrative nodular erythematous to ulcerated lesions, sometimes there is a report of pruritus. Extramedullary involvement may precede the diagnosis of acute leukemia and is also called chloroma. The genetic event and the molecular mechanism for the occurrence of this infiltration are not well established. Prognosis is poor with short survival. Eckardt et al in 2022 carried out a survey with 1583 patients with AML, in these, 14% had chloroma and cutaneous infiltration was the most frequent. There was no difference between genders or age. They had high white blood cell count and high LDH. The most common molecular alterations were PTPN11, NPM1 and FLT3-ITD. Complete remission was

rarely found with intensive schemes and deaths in the first 30 days of diagnosis were higher. In multivariate models, the presence of chloroma in the “ELN2017 risk groups and age” remains an independent factor of poor prognosis. **Conclusion:** The present case reiterates an unusual presentation of AML with cutaneous infiltration by neoplastic leukocytes. It also demonstrates resolution of the skin lesion with the AZAVIT-ABCDEF protocol and improvement of cytopenias with transfusion independence.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.501>

ESTUDO DO PAPEL DE DNMT3A E TDT NA PROMOÇÃO DE MUTAÇÕES EM FLT3 E NPM1 NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

AKA Damasceno^a, H Bouzada^a, TF Aguiar^b, M Schramm^c, FV Mello^d, MM Lins^e, M Ikoma^f, M Emerenciano^a, BA Lopes^a

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

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Prontobaby, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^f Hospital Amaral Carvalho (HAC), Jaú, SP, Brasil

Introdução e objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna do tecido hematopoietico, na qual células precursoras da linhagem mieloide adquirem uma série de mutações que bloqueiam seus programas de diferenciação e maturação. A etiologia da doença está associada a uma paisagem genômica altamente heterogênea, na qual alterações nos genes FLT3 e NPM1 destacam-se por seu impacto no prognóstico clínico. Mutações nestes genes são identificadas em 25% e 33% dos pacientes com LMA e parecem atuar sinergicamente na manutenção do estado leucêmico. Em 2019, um grupo de pesquisadores propôs que a enzima desoxinucleotidil-transferase terminal (TdT) fosse responsável pela formação de pequenas inserções ou duplicações nos genes FLT3 (FLT3-ITD) e NPM1 (NPM1c). Essas alterações estão associadas a outras mutações pré-existentes nas células, em especial as que afetam o gene DNMT3A. Como essa DNA metiltransferase pode regular a expressão gênica na célula, nós buscamos investigar se mutações em DNMT3A podem contribuir para a desregulação da expressão de TdT e, com isso, facilitar a ocorrência de mutações em FLT3 e NPM1 na patogênese molecular da LMA. **Material e métodos:** Este trabalho foi desenvolvido primeiramente em uma coorte exploratória obtida a partir de dados do TCGA (The Cancer Genome Atlas) e uma segunda etapa foi conduzida em uma coorte de validação, a partir de amostras de medula óssea e ou sangue periférico para obter DNA e RNA de pacientes diagnosticados com LMA. Os DNA's extraídos

foram amplificados por PCR convencional para a identificação de inserções nos genes FLT3 (éxon 14) e NPM1 (éxon 12), além de mutações em DNMT3A (éxons 19 e 23). As microinserções em NPM1 e FLT3 foram identificadas por análise de fragmentos e sequenciadas nos casos positivos. Mutações pontuais em DNMT3A foram identificadas por sequenciamento de Sanger. Em seguida, as análises de RT-qPCR foram realizadas para quantificar os níveis transcricionais de TdT nas amostras e correlacioná-los ao status mutacional dos genes. **Resultados:** Foram incluídos 200 indivíduos adultos (18 e 88 anos) com LMA da coorte do TCGA. A grande maioria (56%) do sexo masculino. Mutações nos genes FLT3, NPM1 e DNMT3A foram identificadas em 28%, 27% e 26% dos pacientes, respectivamente. Ao avaliar os níveis de expressão gênica e de metilação de DNMT entre os diferentes subtipos de LMA, notamos que estas variáveis sofrem mais variações entre os subtipos mais imaturos (M0-M4). Devido a essa observação, decidimos proceder com as análises seguintes somente para as amostras destes subgrupos. Indivíduos portadores de mutações em DNMT3A apresentaram maiores níveis de metilação dentro da região correspondente ao éxon 1 do gene DNMT em comparação a indivíduos selvagens ($p=0.03$). O mesmo resultado foi observado para essa região do gene em pacientes mutados para FLT3 ($p=0.04$) e NPM1 ($p=0.0001$). Pacientes mutados para DNMT3A e NPM1 apresentaram níveis transcricionais de DNMT mais reduzidos em comparação a pacientes selvagens. **Conclusão e perspectivas:** Mutações em DNMT3A foram associadas a maiores níveis de metilação e consequentemente expressão de TdT. Esse resultado pode estar sugerindo a existência de outros mecanismos por trás da regulação da expressão de TdT em LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.502>

FREQUÊNCIA DAS TRANSLOCAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE E MIELOIDE AGUDA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA BRASILEIRA

GL Souza^{a,b}, FSA Hanna^{b,c}, JRF Fonseca^b, DS Pereira^{a,b}, GM Nogueira^{a,b}, JAC Neto^{a,b,c}, ND Araújo^{b,c}, A Malheiro^{a,c}, AG Costa^{a,b,c,d}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^d Escola de Enfermagem de Manaus, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Objetivo: Estimar as frequências das translocações cromossômicas KMT2: AF1, ETV6:RUNX1, TCF3:PBX1, BCR:ABL p190, RUNX1:RUNX1T1, PML-RARA e CBFB-MYH11 em pacientes

diagnosticados com leucemia linfóide aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda (LMA) na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). **Material e métodos:** Realizou-se um estudo transversal com amostras de sangue periférico e medula óssea coletadas ao diagnóstico (D0). A detecção das translocações cromossômicas foi realizada por RT-PCR de acordo com o consórcio BIOMED-1. **Resultados e Discussão:** No total, 90 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 66% eram pacientes de LLA e 34% de LMA. O imunofenótipo LLA-B comum (97%) e LMA M3 (46%) foram predominantes, bem como o gênero feminino (58% e 66%, respectivamente) e faixa etária ≥ 1 a ≤ 9 anos (44%) para LLA e ≥ 18 (61%) para LMA. As translocações BCR:ABL p190 e ETV6:RUNX1 foram predominantes (33%, respectivamente) para casos de LLA. Enquanto houve predominância de RUNX1:RUNX1T1 (46%) e PML:RARA (38%) para LMA. A diversidade epidemiológica nos subtipos de leucemia é indicativa de um papel para os fatores etiológicos, assim como determinantes genéticos e ambientais contribuem para as variações observadas em diferentes estudos. A frequência de BCR:ABL p190 foi similar à estudos no Paquistão, Líbano e China. Outros estudos afirmam uma baixa frequência (3%) em casos de LLA infantil com o prognóstico desfavorável sendo agravado pela idade. ETV6:RUNX1 corrobora com a literatura, bem como prognóstico favorável e remissão pós-indução. RUNX1:RUNX1T1 e PML-RARA também são descritas em estudos realizados no Sul do Brasil e podem estar associadas ao subtipo M3 de prognóstico favorável, confirmando os achados sobre aumento de sobrevida nestes pacientes. **Conclusão:** Assim, observamos que as frequências e distribuições das translocações nos casos de LLA e LMA estão similares aos achados observados em outros estados brasileiros e países, confirmando diferenças nos percentuais entre grupos etários e étnicos. No entanto, investigações futuras são necessárias para o entendimento do impacto destas translocações no prognóstico de pacientes com LLA e LMA. **Apoio financeiro:** FAPEAM, CNPq e CAPES, REGESAM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.503>

RECLASSIFICAÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE ACORDO COM A CÉLULA DE ORIGEM FENOTIPICAMENTE DEFINIDA

RCB Macedo^{a,b}, CAB Garcia^{a,b}, MIA Madeira^a, AFO Costa^c, LO Marani^{a,b}, PS Scheucher^a, J Schiavinato^a, K Pagnano^d, BK Lino^d, F Kerbaury^e, E Nunes^f, ABF Glória^g, EM Rego^h, F Traina^{a,b}, LL Figueiredo-Pontes^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil