

apresentado reforça o papel da imunidade do indivíduo no tratamento antineoplásico e justifica a imersão em mais estudos envolvendo imunoterapia para a leucemia mieloide aguda.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.236>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CONCOMITANTE À LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

VRH Nunes, EX Souto, MS Passsaro, FA Sousa, EDRP Velloso, PV Campregheer, N Hamerschlag, JCC Guerra, NS Bacal

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) podem ter maior risco de desenvolver outras neoplasias hematológicas e sólidas. Porém a apresentação simultânea de LLC com leucemia mieloide aguda (LMA) não é frequentemente relatada. **Relato do caso:** Mulher, 75 anos, antecedente de câncer de ovário, pulmão e LLC há 9 anos. Tratou o câncer de pulmão com quimioterapia (Pemetrexede + carboplatina + Bevacizumab) e radioterapia. A LLC, com gene IgVH não mutado, foi inicialmente tratada com Obinutuzumab + Clorambucil, posteriormente Ibrutinib, e mais recentemente com Venetoclax e Rituximab, quando evoluiu com pancitopenia importante e iniciada nova investigação. Os exames laboratoriais mostravam anemia normocítica/normocrômica, plaquetopenia e 33% de células blásticas. Mielograma: 35% células linfóides de aspecto maduro e 30% de células blásticas mieloides. Coloração de Perls com 13% de sideroblastos em anel. Imunofenotipagem da medula óssea constatou na região de células de baixa complexidade e CD45 negativo, 33,9% de células com expressão do CD13, CD33 (fraca expressão), CD34, CD38, CD117, CD123, HLA-DR e cyMPO. Também observou 0,01% de células positivas para CD19, CD20, CD5 (fraca expressão), CD45, CD79b, CD81, CD43 (fraca expressão) e Kappa. Compatível com LMA e presença 0,01% de células linfóides B com imunofenótipo de LLC. Cariótipo: 46,XX,del(20)(q13.1)[9]/47,idem,+21[7]/48,idem,+21,+21[2]/47,XX,+8[2]/46,XX[10]. Painel mieloide identificou mutações de relevância clínica nos genes IDH2, SRSF2, DNMT3A e RUNX1. **Discussão:** A ocorrência simultânea de LLC e LMA é raramente relatada e mais frequentemente observada quando associada ao tratamento prévio da LLC com drogas citotóxicas, como a fludarabina. O diagnóstico de LMA-t é feito com a confirmação de LMA, em um paciente com exposição prévia a agentes citotóxicos e/ou radiação ionizante. Nossa paciente recebeu agentes alquilantes e radioterapia, conhecidos como tratamentos frequentemente relacionados à LMA-t e síndrome mielodisplásica secundária à terapia (SMD-t), e usualmente apresentam anormalidades cromossômicas associadas a risco desfavorável. O gene RUNX1 codifica um fator de transcrição que interage com a proteína CBF β , ativando genes envolvidos no desenvolvimento das células hematopoiéticas. Mutações no RUNX1, como observado no caso relatado, são recorrentes em LMA e de acordo com a

European LeukemiaNet, está associada a um prognóstico adverso. Esta mutação pode ser associada com alterações cromossômicas específicas, como a trissomia 21, e pode ocorrer na linhagem germinativa caracterizando uma neoplasia mieloide com predisposição germinativa, de acordo com a classificação WHO. Indivíduos com histórico de múltiplos diagnósticos de câncer devem ser investigados quanto à predisposição hereditária a neoplasias. Um exemplo clássico é a síndrome de Lynch, caracterizada por mutações germinativas (mutação do MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ou EPCAM), que aumentam o risco de diversas malignidades. **Conclusão:** Relatamos aqui um caso raro de concomitância de LLC e LMA em paciente com provável predisposição hereditária à neoplasia, e o surgimento de SMD/LMA após terapia. Destacamos ainda a importância de se pesquisar mutações associadas à predisposição hereditária e a investigação de citopenias inexplicadas que podem estar associadas à LMA-t.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.237>

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM VARIANTE T(11;17)

LZ Munhoz, LM Fogliatto, DB Lamaison, HP Filik, LK Krum, GLF Bazurto, RR Azevedo, CF Gomes, EF Schneider, T Vanelli

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de Leucemia Promielocítica Aguda com variante t(11;17) recaída após 5 anos de TCTH alogênico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 43 anos, com histórico de Leucemia Promielocítica Aguda variante hipergranular com cariótipo (t 11;17) PML-RARA positivo resistente à ATRA e Trióxido de Arsênio tratada em outro serviço e submetida a TCTH alogênico aparentado 100% compatível em nossa instituição procurou atendimento 5 anos após com queixa de cefaleia de forte intensidade sem alívio ao uso de medicações. Também apresentava hematomas em pernas e membros superiores associado a sangramento vaginal aumentado. Iniciada investigação, foi evidenciado anemia com leucocitose (13050/dL) e presença de 12% de blastos em sangue periférico. O coagulograma mostrava RNI: 1,39, TTPA 28,4 seg e Fibrinogênio: 64 mg/dL (VR: 180 a 350 mg/dL). Foi optado por iniciar ATRA e realizar biópsia de medula óssea. O mielograma evidenciou predomínio de promielócitos de aspecto displásico (78%). O anatomo-patológico foi compatível com infiltração da medula óssea por células mieloides de aspecto imaturo. A imunofenotipagem apresentou cerca de 78,4% de células mieloides imaturas que expressam CD33 forte, cMPO forte, CD13 forte e negativo para CD34 e HLADR sugestivo de Leucemia Promielocítica Aguda. O resultado do cariótipo mostrou 45,XX, t(11;17)(q23;q21). Com esse resultado, foi optado suspender ATRA e iniciar indução com DAUNO-FLAG. **Discussão:** A leucemia promielocítica aguda é fenotipicamente caracterizada por um acúmulo de promielócitos anormais na medula óssea com riscos de complicações trombóticas e hemorrágicas. No entanto, apresenta altas taxas de cura pela fusão do PML-RARA. Uma variante de translocação t(11;17)(q23;q21.1)

foi descrita em aproximadamente 1% dos casos com LPA que mostra quase invariavelmente resistência ao ATRA. **Conclusão:** A grande maioria dos casos de LPA contém t(15;17) (q24.1;q21.1), no entanto, variantes envolvendo RARA foram identificadas, incluindo t(11;17) e t(5;17). A distinção entre essas translocações é importante pois impacta na decisão terapêutica e prognóstico desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.238>

TARGETING PAN-PIM KINASES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A POTENTIAL THERAPEUTIC STRATEGY

MLP Bueno, STO Saad, FM Roversi

Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Aims: PIM is a family of protein kinases activated by JAK/STAT through interleukins stimulus that results in proproliferative and prosurvival actions through p21/p27 deregulation and proapoptotic protein inactivation. PIM kinases represent a potential target in various neoplasm types due to its critical role in tumorigenesis. Thus, the goal of the present research was to investigate the PIM gene and protein expressions in AML patients as well as the effects of PIM protein inhibition in leukemia cells. **Methods:** Analysis of PIM genes expression was performed in a cohort of 163 AML patients (median age 57.5 years [range: 18-88])(TCGA AML study). Acute leukemia cell lines, both myeloid (OCI-AML3, U937) and lymphoid (RS4;11, Jurkat) were treated with increasing concentrations of the PIM inhibitor compound PIM447 (Novartis) for 48h for analysis of the 50% inhibiting concentration (IC50). Apoptosis (annexin-V stain), reactive oxygen species (ROS) production (DFCHA dye), nitric oxide (NO) (DAF dye), and mitochondrial membrane potential (DiIC1 probe) were assessed by flow cytometry, after 48h of treatment. Statistical analyzes were performed using Kruskal Wallis, ANOVA or Mann-Whitney tests. p-value <.05 was considered significant. **Results:** Increased PIM genes expression in patients with erythroid and megakaryoblastic AML (p < 0.001) was observed. Our results demonstrated a dose-dependent sensitivity after treatment with PIM447, with IC50 values of 12.2μM in OCI-AML3; 22.3μM in U937; 16.1μM in MOLM13; 20.9μM in RS4;11 and 15.1μM in Jurkat. Treatment with PIM447 (2-20μM) in OCI-AML3, U937, MOLM13, RS4;11 and Jurkat cells significantly reduced cell viability and increased apoptosis (fold-increase (FI): 1.0-5.0, 1.0-8.1, 1.7-9.7, 1.0-5.1, and 1.5-9.4, respectively) in a concentration-dependent manner. PIM447 was able to reduce ROS (fold-decrease (FD): 1.6; 1.1; 1.3; 1.8; 2.8) and NO (FD: 1.2; 0.8; 2.2; 1.1; 1.4) production and mitochondrial membrane potential (FD: 4.0; 8.0; 5.1; 2.5; 9.8), respectively, for OCI-AML3, U937, MOLM13, RS4;11 and Jurkat (p < .05). **Discussion and conclusion:** The PIM genes expression was associated with a poor prognosis of AML patients. The TCGA data bank analysis showed higher PIM genes expression in patients with rare forms of leukemia. Our in vitro studies demonstrated that the PIM inhibitor diminished

viability and increased cell death of leukemia cells, possibly by action on the intrinsic pathway of apoptosis due to deregulation of ROS and NO production and unbalanced mitochondrial membrane potential. In this scenario, our findings provide important insights for further investigations into a protein that is part of a complex network that regulates tumor survival, representing a potential therapeutic strategy. **Funding:** São Paulo Research Foundation (FAPESP) grants #2017/21801-2, #2019/25247-5, #2021/05320-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.239>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO GERMINATIVA RUNX1

MM Almeida, LR Soares, LPDS Rocha,
PMC Silva, PEM Flores, RS Martins,
SMCBP Jesus, WA Poles, F Kerbauy, AF Sandes

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com mutação germinativa RUNX1 em paciente com plaquetopenia grave e história familiar de plaquetopenia paterna. **Relato de caso:** Paciente feminina, 19 anos, com história inicial de plaquetopenia grave e sangramentos cutâneos desde 2019, sem outras citopenias. Apresentava também história familiar de plaquetopenia paterna moderada. Tratada inicialmente com esplenectomia em janeiro/2020 em outro serviço, após diagnóstico de plaquetopenia imune (PTI), porém sem histórico de refratariedade medicamentosa pré-realização do procedimento. Iniciou acompanhamento e investigação com hematologia pediátrica, tendo realizado mielograma em fevereiro/2021, com descrição de medula hiperclular, hipoplasia megacariocítica, normoplasia eritroblástica e sinais de diseri-tropoiese. Reinterna em outubro/2021 com quadro de sangramentos cutâneos e piora de plaquetometria (7000/uL). Iniciado tratamento de PTI com corticoterapia, imunoglobulina e rituximabe, porém com pouca resposta em plaquetometria, chegando ao máximo de 23000/uL. Recebeu alta hospitalar após controle de sangramento para seguimento ambulatorial. No entanto, perde seguimento e reinterna em março/2022 com úlcera necrótica em coxa direita e febre. Hemograma demonstrava Hb 5,4, 883 eritroblastos, Leucócitos 3470 (1600 Neutrófilos e 7% células anormais), Plaquetas 20000, além de DHL 1711. Esfregaço de sangue periférico com 2% de blastos. Realizado novo estudo medular com imunofenotipagem (IF), demonstrando presença de 5,8% de células de linhagem mieloide imaturas, algumas com bastonetes de Auer, hiperplasia de série eritrocítica e displasia acentuada das três séries. Cariótipo: 46,XX,-7,+22[16]/47,XX,+21[4]. Diante do contexto, fechado diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica (SMD) com excesso de blastos tipo II, sendo encaminhada para avaliação com equipe do transplante de medula óssea (TMO), porém evoluiu no intervalo de um mês com aumento de contagem de blastos em sangue periférico (SP) e progressão para LMA em análise por IF (20% de mieloblastos em SP). Por história familiar e pessoal de plaquetopenia, enviada amostra para pesquisa de mutações