

desse gene. Além disso, a perda da atividade do complexo repressor PRC2 e a ativação de MEF2C são eventos que podem desencadear a superexpressão de CRLF2 na LLA-T.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.311>

FUSARIOSE SISTÊMICA COM MANIFESTAÇÃO CUTÂNEA AO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA - RELATO DE CASO BEM SUCEDIDO COM TERAPIA ANTIFÚNGICA COMBINADA

LL Perruso, A Justino, FM Marques, EX Souto, AP Graça, KP Melillo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

A fusariose invasiva é uma rara complicação infecciosa do paciente oncohematológico, com alta mortalidade descrita. Estudos brasileiros já reportaram que, das neoplasias hematológicas, a leucemia mieloide aguda é a que tem maior risco para a doença, correspondendo a 35% dos casos, seguida da leucemia linfóide aguda (21%) e leucemia mieloide crônica (15%). A mortalidade da doença varia conforme as referências, mas gira em torno de 75%. Aos pacientes cronicamente neutropênicos, mesmo com terapia antifúngica adequada, a mortalidade é de 100% dos casos. Apesar de não haver evidência inequívoca de que terapia combinada com voriconazol e anfotericina B tenha qualquer benefício em relação à monoterapia, ela pode ser considerada em casos graves e figura como uma opção a ser considerada em guidelines recentes. **Relato de caso:** Paciente masculino, de 38 anos, sem comorbidades prévias, foi admitido no Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini (HTEJZ) com história de 40 dias de evolução de cansaço intenso, febre diária de 38°C, perda ponderal de 10 kg e hiperplasia gengival. Ao hemograma, apresentava hemoglobina 10,7 g/dL, leucócitos de 57.820 com 40% de blastos de grande tamanho e aspecto monoblástico, e plaquetometria de 12.000/mm³. A avaliação medular revelou se tratar de uma leucemia mieloide aguda FAB M4, com avaliação molecular apresentando NPM1 mutado. Ao exame físico, encontrava-se febril (38,5°C), com hiperplasia gengival, petéquias em membros inferiores e onicomiose bilateral em pododáctilos. Pela febre, recebeu 5 dias de cefepime, após o qual iniciou protocolo de quimioterapia de indução quimioterápica com daunorrubicina 60 mg/m² e citarabina 100 mg/m² (protocolo D3A7). Atingiu rápido nadir de quimioterapia, e no 4º dia de indução já apresentava neutropenia grave. No sexto dia de indução, voltou a apresentar febre aferida de 39°C, e em 24 horas, houve aparecimento de lesões cutâneas eritemato nodulares difusas, por vezes com centro necrótico. Convém pontuar que, nos 3 dias de neutropenia que antecederam a febre, o paciente não recebeu fluconazol. Foi colhido raspado cutâneo com biópsia, este primeiro com resultado positivo para presença de fungos. Não havia evidência de infiltração pulmonar à tomografia de tórax. As hemoculturas para fungos, entretanto, foram negativas, o que a literatura já descreve como resultado possível em 40-60% dos casos. Foi iniciado tratamento com voriconazol endovenoso e

anfotericina B deoxicolato, enquanto se providenciava a compra da formulação lipídica. O paciente evoluiu com defervescência somente no 6º dia de uso de antifúngicos. Ao final de 21 dias de tratamento com voriconazol, 9 dias de tratamento com anfotericina B deoxicolato e 12 dias com anfotericina B complexo lipídico, o paciente evoluiu com regressão completa das lesões cutâneas e melhora clínica. A recuperação medular se deu no 18º dia de indução, com uso auxiliar de GCSF. O paciente apresentou injúria renal aguda KDIGO II, hipocalemia grave, manejados clinicamente e sem complicações subsidiárias. Recebeu alta hospitalar 35 dias após a admissão, em remissão citomorfológica e doença residual mínima negativa. **Conclusão:** O caso exposto ilustra um exemplo infrequente de fusariose invasiva que respondeu bem ao tratamento combinado e que evoluiu com melhora clínica completa. No caso abordado, o diagnóstico precoce e a manifestação exclusivamente cutânea podem ter contribuído para o bom desfecho.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.312>

ANÁLISE DA FUSÃO GÊNICA PML-RARA EM PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO PARÁ

ANDS Silva^a, SS Cruz^a, DM Carneiro^{a,b}, FAR Mello-Jr^b, AD Seabra^b, MMF Barbosa^b, PF Nunes^b, TX Carneiro^b, AS Khayat^a, RMR Burbano^{a,b}

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Analisar a presença a Fusão gênica PML-RARA Por Citogenética Molecular Para Diagnóstico De Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA), para conduta terapêutica específica. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de caráter experimental com análise não-probabilística por conveniência. Foram analisados um total de 34 pacientes com suspeita de LPA, atendidos pelo serviço oncológico do Hospital de referência Ophir Loyola, no estado do Pará, no período de 2017 a 2020. **Resultados:** Dos pacientes analisados com suspeita de LPA, 21 foram confirmados através da análise da presença da fusão gênica PML-RARA, 74% dos pacientes do sexo feminino e 26% pacientes do sexo masculino. Os demais foram descartados para LPA e seguiram com diagnóstico e tratamento para LMA. Dos pacientes positivos para LPA, 12 pacientes conseguiram efetuar o tratamento padrão segundo as diretrizes do Ministério da Saúde em tempo hábil e destes, todos alcançaram a remissão da doença através da terapêutica adotada. 9 pacientes evoluíram a óbito, devido a desordens de coagulação, antes de iniciar o tratamento. Para a análise estatística dos dados, foi utilizado o teste qui-quadrado para realizar a associação dos positivos e negativos em relação a idade. Os resultados encontrados para incidência quanto idade não foram significativos ($p = 0,27$). Quanto a análise de incidência por sexo o teste utilizado foi o exato de Fisher, o qual não

apontou resultados significativos ($p = 0,47$). **Discussão:** A LPA, conhecida também como LMA-M3 segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde é um tipo leucêmico raro e bastante agressivo, caracterizando de 10%-15% dos casos de LMA, porém é altamente curável se diagnosticado precocemente. Cerca de 95% dos casos de LPA são PML-RARA positivo. A importância da avaliação da presença desta proteína quimérica, está não somente em sua prevalência nos casos de LPA, mas também se dá pela resposta terapêutica altamente eficiente com o uso do ácido trans-retinóico (ATRA), pois o uso em combinação com a quimioterapia melhora significativamente a sobrevida global produzindo taxas de remissão completa acima de 90% em dois anos se comparado à quimioterapia isolada. O impacto de ATRA sobre essas células leucêmicas é a alteração conformacional de transcritos PML-RARA, o que leva a liberação de co-repressores, recrutamento de histonas acetiltransferases e atenuação da repressão transcricional, o que permite que as células LPA sofram diferenciação. No presente estudo, pode-se perceber tal eficácia terapêutica, através da resposta positiva e a taxa de cura observada nos pacientes que foram tratados, a partir do diagnóstico precoce. **Conclusão:** É notória a importância do diagnóstico genético molecular de LPA, visto que se trata de uma patologia altamente curável e se detectada precocemente, muda completamente o curso terapêutico do paciente através da inserção medicamentosa específica, o ATRA, que atua diretamente na proteína de fusão PML-RARA. As taxas de resposta ao tratamento são promissoras, como já descrito em literatura, e nos pacientes tratados no hospital de referência é ratificada a avaliação de boa resposta ao tratamento, consolidando ainda mais a importância do diagnóstico preciso de PML-RARA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.313>

ANÁLISE DE ALTERAÇÕES GENÔMICAS QUANTITATIVAS EM GENES APAGADORES (KDM1B E KDM7) EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

ANDS Silva^a, EB Teixeira^a, MB Oliveira^a,
LB Rotella^a, VBJ Viana^a, MF Silva^a,
JAB Gomes^b, AV Wanderley^a, EHC Oliveira^{a,c},
AS Khayat^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^c Instituto Evandro Chagas (IEC), Belém, PA, Brasil

Objetivo: O presente estudo se propôs a investigar alterações secundárias em LLA, em pacientes com a ausência de rearranjos recorrentes, tais como as fusões gênicas, que são presentes na maioria dos casos estudados. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo observacional, com amostragem não-probabilística por conveniência. Foram analisados 16 pacientes pediátricos com LLA em ensaio aCGH, previamente negativos para os alvos moleculares de fusão (BCR-ABL, E2A-PBX1, MLL-AF4, TEL-AML1 e SIL-TAL). Todos os pacientes foram atendidos pelo

hospital de referência do estado do Pará. **Resultados:** Foram identificados 162 genes associados às classes de escritores, leitores e apagadores epigenéticos, destes foram selecionados 33 genes alterados na amostragem estudada e por fim, a última triagem, em artigos e bancos de dados, possibilitou incluir apenas os 17 genes com associação direta com aspectos tumorigênicos em leucemias e tumores sólidos. Dos 17 genes encontrados alterados: 29,5% deles, com base na literatura, são apagadores epigenéticos, destes os genes KDM1B e KDM7 foram encontrados em 40% das amostras analisadas. O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar associação dos dados clínicos dos pacientes com as alterações encontradas, considerando significativo um $p\text{-value} \leq 0.05$ e IC 95%. Os testes estatísticos foram executados com auxílio do software livre SPSS. **Discussão:** O presente estudo identificou que nas amostras de LLA houve ganho do gene KDM1B. Mormente, deve-se pontuar que a histona específica-lisina desmetilase (KDM1B) atua como um repressor transcricional, sendo importante para fatores de alongamento transcricional e para a RNA polimerase II fosforilada. Além disso, atua em diversas funções biológicas como impressão genômica, regulação da transcrição, reprogramação, DNA metiltransferases e sinalização de fator de crescimento. Segundo achados da literatura o knockdown de KDM1B inibiu significativamente a proliferação de células de Câncer Pancreático, com aumento significativo da apoptose de células PANC-1 e SW1990 e promoção da ativação de p-ERK1/2, p-Smad2, p-p53, PARP clivada, Caspase-3 clivada, Caspase-7 clivada, p-eIF2a e Survivina, enquanto I κ Ba foi suprimida. Nossos dados também demonstraram que KDM7B (PHF8) apresentou CNAs do tipo ganho. Essa desmetilase catalisa os substratos H3K9me1/me2 e H4K20me1 e é importante para o embriogênese humana e sua regulação positiva está associada aos aspectos cancerígenos como, proliferação, migração, invasão e metástase. Estudos demonstram que o knockdown de PHF8 mostrou inibir a proliferação e promover a apoptose de células *in vitro* de LLA adulto por meio da via de sinalização MEK / ERK. Sendo assim, os papéis oncogênicos de KDM7B foram previamente relatados, e nossos resultados reiteram esta informação. **Conclusão:** Sabe-se que o desenvolvimento dos tumores malignos é resultado da contribuição de alterações no genoma e também no epigenoma, por isso, esse trabalho se voltou, especialmente para o âmbito da epigenética, uma vez que é uma área pouco entendida no processo leucemogênico, logo, a importância de analisar os efeitos de genes apagadores como KDM1B e KDM7 na LLA. Embora, não houvesse alguma alteração com fatores clínicos da doença, as alterações genéticas aqui descritas, tem potencial impacto no processo de leucemogênese na LLA. Estes resultados sugerem que estudos mais aprofundados devam ser dedicados a estes dois reguladores epigenéticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.314>

NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITÓIDES: SÉRIE DE CASOS

COC Vieira^a, JFB Leite^a, NM França^b, RS Bigni^b,
J Machado^b, Y Gonzaga^b