

Introdução: Mutações no gene FLT3 atingem cerca de 30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), sendo a FLT3-ITD a mais frequente e relacionada a pior prognóstico. O desenvolvimento de inibidores de FLT3 representou um avanço no tratamento da LMA, pois reduzem a proliferação celular e melhoram a sobrevida dos pacientes. Contudo, a limitação clínica no tratamento com essas drogas representa uma oportunidade de investigar combinações de fármacos que resultem em melhores resultados terapêuticos. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo verificar se inibidores de FLT3 induzem autofagia e se a inibição deste processo potencializa seu efeito anti-leucêmico. **Materiais e métodos:** A linhagem celular MOLM-13, portadora da mutação FLT3-ITD, foi submetida ao tratamento com os fármacos inibidores de tirosinoquinase midostaurina (3.125-100 nM) e quizartinibe (0.625-20 nM) por 48 horas para acessar a viabilidade e sobrevivência das células. Após isso, as células foram tratadas com midostaurina a 6.25, 12.5 e 25 nM e quizartinibe a 0.625, 1.25 e 2.5 nM e posteriormente analisadas quanto ao surgimento de autofagia através da detecção da sonda celular de livre-permeabilização laranja de acridina em citometria de fluxo. Após isso, as células foram tratadas com os inibidores de FLT3 associados à cloroquina (5 e 10 μ M) ou bafilomicina (2.5 e 5 nM), ambos inibidores de autofagia, com posterior análise de viabilidade celular utilizando metiltiazoltetrazólio (MTT) e mensuração de absorbância. **Resultados:** A concentração inibitória média (IC50) para o tratamento com midostaurina e quizartinibe em células MOLM-13 foi de 25.5 nM e 1.8 nM, respectivamente. O tratamento com midostaurina e quizartinibe induziu a autofagia, fato evidenciado pelo aumento da formação de organelas vesiculares ácidas (AVO): 9% veículo; 30% e 41% para midostaurina a 12.5 e 25 nM, respectivamente; 42% e 40% para quizartinibe a 1.25 e 2.5 nM, respectivamente ($p \leq 0,05$). O tratamento com midostaurina (6.25, 12.5 e 25 nM) ou quizartinibe (0.625, 1.25 e 2.5 nM) combinados à cloroquina nas doses de 5 μ M ou 10 μ M reduziu a viabilidade celular em pelo menos 40% comparado ao uso dos inibidores tirosinoquinase de maneira isolada ($p \leq 0,0001$). O tratamento com midostaurina (6.25, 12.5 e 25 nM) associado à bafilomicina a 2.5 nM ou 5 nM, por sua vez, alcançou pelo menos 60% de redução na viabilidade celular ($p \leq 0,0001$). Similarmente, o tratamento com quizartinibe (0.625, 1.25 e 2.5 nM) combinado à bafilomicina culminou na redução em pelo menos 50% da viabilidade celular comparado à monoterapia com o inibidor de FLT3 ($p \leq 0,001$). **Discussão:** Os resultados sugerem que o aumento do fluxo autofágico consequente da terapia com inibidores de FLT3 é um mecanismo que limita a eficácia terapêutica dessas drogas, e que a terapia combinada com inibidores de autofagia pode revelar-se uma estratégia promissora, além de contribuir para a elucidação de mecanismos de resistência adquiridos por células leucêmicas aos inibidores de FLT3. Estes achados serão complementados com estudos de apoptose e proliferação celular, bem como em modelo animal de xenoinxerto. **Conclusão:** Pode-se concluir, portanto, que os inibidores da atividade tirosinoquinase de FLT3, midostaurina e quizartinibe, induzem a autofagia e seu efeito anti-neoplásico é potencializado pela inibição farmacológica do processo autofágico.

ANÁLISE DE ALTERAÇÃO GENÔMICA QUANTITATIVA NO GENE PRMT2 EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

EB Teixeira^a, ANDS Silva^a, MB Oliveira^a, VBJ Viana^a, LB Rotella^a, SO Araújo^a, JAB Gomes^b, BCM Khayat^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

Objetivos: 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:** Esse trabalho se caracteriza como estudo observacional, a amostragem foi não-probabilística por conveniência. Foram analisados 16 pacientes pediátricos com LLA em ensaio aCGH, os quais foram 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, de leitores e de apagadores epigenéticos, destes foram selecionados 33 genes alterados em 25% ou mais da amostragem estudada (≥ 4) 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. Desses 17 genes com alterações no número de cópias nas amostras avaliadas. Dos 17 genes encontrados alterados: 23,5%, deles, com base na literatura, são escritores epigenéticos, destes o gene PRMT2 foi encontrado em 25% das amostras analisadas. Foi realizada análise descritiva e exploratória dos achados deste estudo. O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar associação dos dados clínicos dos pacientes com as alterações encontradas, considerando significativo um p -value ≤ 0.05 e IC 95%. Os testes estatísticos foram executados com auxílio do software livre PSPP. **DISCUSSÃO:** A família das proteínas arginina metiltransferases (PRMTs) são desreguladas em cânceres humanos, por isso, hodiernamente, estas proteínas têm surgido como alvos promissores de medicamentos. A metilação de resíduos de arginina pelas PRMTs está implicada na regulação de processos celulares fundamentais e afeta o desenvolvimento, o crescimento, a proliferação e a diferenciação celular. Uma das proteínas dessa família, PRMT5 foi regulada positivamente em doenças malignas hematológicas, incluindo leucemia e linfoma, implicada no silenciamento gênico pelas adições de marcas repressivas de histonas, incluindo H2AR3me2s, H3R8me2s e H4R3me2. PRMT2, uma PRMTs, apresentou CNAs do tipo ganho em nossos achados. Segundo achados na literatura, PRMT2 é responsável pela metilação assimétrica (H3R8me2a), marca enriquecida em programas de transcrição oncogênica, em glioblastoma. Em carcinoma hepatocelular, a alta expressão de PRMT2 foi responsável por deposição de H3R8me2a, o enriquecimento dessa marca na região

promotora de BCL2 aumentou a acessibilidade para STAT3. Dessa forma, as alterações em genes envolvidos com a metilação em resíduos de arginina devem ser consideradas, uma vez que podem acionar vias oncogênicas como STAT3 / BCL2. **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, por isso, a importância de analisar os efeitos de genes escritores como PRMT2 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.2022.09.321>

SARCOMA GRANULOCÍTICO COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

WSV Júnior, LMB Batista, NM Bernardes,
JSS Soares, SEBJ Neves, JL Vendramini,
PCRE Ferreira, F Bahia-Coutinho, MMBS Chalup

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de
Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG,
Brasil

Introdução: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) corresponde a cerca de 5-8% dos casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Essa leucemia é caracterizada pela presença de promielócitos atípicos, alteração citogenética característica, principalmente t(15;17)(q22;q12) com o gene de fusão PML-RAR α , e um bom prognóstico, com altas taxas de cura. O sarcoma granulocítico (SG) é um tumor localizado, caracterizado pela infiltração extramedular de células mieloides imaturas. SG é descrito em aproximadamente 3-5% dos casos de LPA, acometendo mais frequentemente o sistema nervoso central e a pele e geralmente ocorre na recaída da doença, sendo raros os casos descritos de sua ocorrência ao diagnóstico. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente que apresentou sarcoma granulocítico em gengiva como primeira manifestação da LPA. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 49 anos, tabagista e etilista, sem outras comorbidades, em junho/22 realizou extração dentária, com sangramento aumentado no pós-operatório. Observada lesão no rebordo alveolar de palato à direita, com realização de biópsia na ocasião. Após 15 dias, evoluiu com prostração, dor e equimoses em membros inferiores. Procurou serviço de urgência, evidenciado pancitopenia grave (hemoglobina 3,5 g/dL, plaquetas 33000/ μ L, leucócitos 3880/ μ L), com presença de 94% de promielócitos em hemograma. Apresentava, à admissão, fibrinogênio 198 mg/dL, RNI 1,1 e TTPa 20,4 segundos, e, ao exame físico, equimoses em membros inferiores, lesão ulcerada e esbranquiçada de aspecto friável em região de gengival e palato duro à direita, além de linfonodomegalia submandibular. Coletada propedêutica medular, a qual confirmou diagnóstico de LPA de

risco intermediário: aspirado de medula óssea mostrou 85% de promielócitos atípicos hipergranulares, vistos bastonetes de Auer; cariótipo com 46,XX,t(15;17)(q22;q21)[13]/46,XX[07]; biologia molecular detectou presença de gene de fusão PML-RAR α isoforma longa. Iniciado Ácido all-trans-retinoico (ATRA) em 14/06/22, no entanto, após 24 horas, apresentou choque cardiogênico, com necessidade de uso de aminas vasodilatadoras e inotrópicos transitoriamente (cerca de 48 horas). Paciente manteve quadro de dispneia, congestão pulmonar e hipoxemia, sendo iniciada dexametasona por suspeita de síndrome de diferenciação. Neste período, ATRA fora suspenso, e reiniciado em 19/06. Diante de indisponibilidade de arsênico em nossa instituição e recuperação da função cardíaca nos dias seguintes, foi realizada indução com 4 doses de Idarubicina em dias alternados associado ao ATRA contínuo. Quanto à lesão em cavidade oral, a biópsia mostrou infiltração por neoplasia hemolinfopoiética caracterizada pela proliferação de células ovoides, com núcleos redondos e por vezes chanfrados e citoplasma granular, infiltrando difusamente o córion, achados sugestivos de infiltração leucêmica (SG), confirmados pelo estudo imuno-histoquímico (MPO+; LCA+; CD43+; CD68+; CD15–; CD34–; CD138–; TdT–). Paciente evoluiu com recuperação hematológica e melhora da lesão após tratamento quimioterápico. **Conclusão:** O diagnóstico de sarcoma granulocítico deve ser considerado na presença de nódulos ou úlceras na cavidade oral de pacientes com leucemia aguda e, apesar de seu impacto prognóstico ainda incerto, deve ser confirmado pela avaliação morfológica e imuno-histoquímica. Por ser uma manifestação incomum na apresentação da LPA, é importante o diagnóstico diferencial com lesões inflamatórias, infecciosas e outras neoplasias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.322>

APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE SARCOMA MIELOIDE, UM RELATO DE CASO

MDC Gonçalves, M Castro, FB Patrício,
MC Guedes, AVCDS Gasparine, TDS Baldanzi,
AP Azambuja, EC Nunes

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba,
PR, Brasil

A leucemia mieloide aguda (LMA) com apresentação extramedular (EM) com ou sem doença concomitante na medula óssea é uma condição rara. O sarcoma mieloide (SM) também conhecido como sarcoma granulocítico ou cloroma, é uma forma rara de manifestação da LMA e está associado a baixa sobrevida global. O SM se desenvolve com mais frequência em pacientes com LMA, mas pode ocorrer em associação com leucemia mieloide crônica, Síndromes mielodisplásicas e, raramente, como única manifestação, sem envolvimento medular (SM isolado). A manifestação clínica é heterogênea a depender do local mais acometido, sendo os sítios mais comuns: tecido mole, osso, periosteio e linfonodos. Apesar de raro é clinicamente significativo e muitas vezes se torna um desafio terapêutico. **Objetivo:** Relato de caso de condição clínica rara de manifestação extramedular de LMA, com acometimento mamário bilateral. O relato tem por objetivo