

EICOSANOIDS AS HALLMARKS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PROGRESSION AND RESISTANCE TO TKI

FC Almeida^a, MG Berzoti-Coelho^a,
MC Cacemiro^a, VL Bassan^a, GD Barretto^a,
LC Palma^b, LL Figueiredo-Pontes^b, CA Sorgi^c,
LG Gardinassi^d, FA Castro^c

^a Departamento de Análises Clínicas, Toxicologia e
Ciência dos Alimentos. Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de
São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Imagiologia Médica, Hematologia e Oncologia,
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP),
Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP,
Brazil

^c Departamento de Química, Faculdade de Filosofia,
Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de
São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Departamento de Biociências e Tecnologia,
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública,
Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO,
Brazil

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a Ph-positive myeloproliferative neoplasm giving rise to BCR-ABL1 onco-gene. Usually, the disease is diagnosed in the chronic phase (CML-CP) with uncontrolled clonal expansion and high white blood cell count. Without therapy intervention, CML progress to advanced phases (accelerated and blastic phases; CML-AP). The Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) are the first-line therapeutic approach for CML. TKI targets the BCR-ABL tyrosine kinase activity and restrain the disease. The knowledge about the mechanisms involved in disease progression and resistance to TKI, beyond BCR-ABL1, is limited. The relation among TKI treatment, disease progression and eicosanoids pattern in CML is unknown. **Subjects and methods:** Lipid mediators were quantified in healthy individuals (Controls; n = 9) as well as in CML patients in CP (n = 10), CML-AP (n = 13) and CML patients in molecular remission post-TKI therapy (RM; n = 6) using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS). Mass spectral data were acquired with negative electrospray ionization. ProteinWizard was used to convert files to be used in bioinformatic subsequent analysis. Mummichog software was used for metabolic pathway enrichment analysis. Heat-maps were generated with the R package gplots and hierarchical clustering was performed with the R package amap with Spearman distance method and ward linkage algorithm. Volcano and bubble plots were obtained with the package ggplot2. **Results:** We described the metabolomic profiles of CML in different phases and post-TKI therapy. The metabolomic patterns were able to distinguish the CML patients in different phases and resistant to TKI. The metabolomic results suggested an association between reprogramming in lipid metabolism and CML progression and resistance to TKI therapy. CML patients showed to be a lower producer of some eicosanoids compared to controls. Interestingly, AP-CML produced less 12-HETE and EPA than CP-CML patients. CML patients in molecular remission produced more EPA in comparison with each other group. **Conclusion:** Taken together,

the results established the eicosanoid profile of CML patients who progress to advanced phases and fail to respond to TKI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.402>

SÍNDROME INFLAMATÓRIA SISTÊMICA RELACIONADA AO USO DE NILOTIBE: RELATO DE CASO

LFB Botelho^a, KJS Andrade^a, FVCA Henrique^b

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João
Pessoa, PB, Brasil

^b Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João
Pessoa, PB, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa rara associada a uma anormalidade citogenética específica, conhecida como cromossomo Philadelphia. O advento dos inibidores da tirosina quinase (ITQ) revolucionou o tratamento destes pacientes no alcance de remissões citogenéticas e moleculares duráveis e melhora substancialmente da sobrevida na maioria dos pacientes. O nilotinibe é um ITQ de segunda geração compondo a segunda linha de tratamento com boa eficácia, mas não isento de toxicidade. **Objetivo:** Relatar a persistência do uso de nilotinibe diante das manifestações sistêmicas relacionadas ao seu uso em um paciente com LMC. **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso, descritivo e qualitativo, realizado através de consulta em prontuário de um paciente no ambulatório de um serviço em hematologia de João Pessoa (PB). **Relato de caso:** Homem de 51 anos, assintomático, encaminhado ao ambulatório de hematologia para avaliação de leucocitose persistente. Em janeiro de 2016, os resultados confirmaram o diagnóstico de LMC, fase crônica, iniciando uso de imatinibe 400mg/dia. Após 3 meses, houve resposta subótima, aferida por BCR/ABL em sangue periférico, e decidiu-se a troca por nilotinibe 400 mg 2x dia. Em 30 dias, houve o aparecimento de lesões eritematosas difusas, em placas e pruriginosas, principalmente em troncos e membros superiores, que regrediram após uso de prednisona e retornavam após suspensão dela. Em dezembro de 2017, já em remissão molecular (RM) maior, o paciente apresentou febre, leucocitose, elevação de marcadores inflamatórios e recrudescência das lesões cutâneas. Um ecocardiograma transtorácico sugeriu vegetação em valva mitral com hemoculturas negativas. Após antibioticoterapia por 6 semanas e reintrodução do corticoide, já assintomático, o mesmo exame apontou inalteração da lesão valvar. Em sequência, uma PET-TC afastou atividade inflamatória ou infecciosa na valva, e foi decidido manter o ITQ em associação a prednisona, em dias alternados, por imaginar se tratar de síndrome inflamatória sistêmica relacionada ao Imatinibe. O paciente manteve-se assintomático, seguindo em acompanhamento clínico e laboratorial a cada 3 meses em RM 4,5. **Discussão:** Os ITQs são drogas promissoras no tratamento da LMC com a maioria dos pacientes atingindo RM maior em uso dessas drogas. A maioria dos efeitos adversos são manejáveis. No caso descrito, atribuiu-se o quadro sistêmico de febre, leucocitose e elevação de provas de atividade inflamatória ao ITQ, uma vez que não houve mudança na imagem de

vegetação cardíaca após uso de antibioticoterapia, vindo o paciente melhorar apenas com corticóide. Visto a excelente resposta ao Nilotinibe foi optado por manter a droga com esquema de corticoterapia em baixas doses, estando o paciente em RM 4,5 e assintomático até a confecção deste relato. **Conclusão:** Diante da toxicidade encontrada pelo uso do nilotinibe, a continuidade da droga com associação ao corticóide oral proporcionou melhora dos efeitos de atividade inflamatória sistêmica apresentada pelo paciente durante a terapêutica. Logo, o benefício do ITQ superou os riscos da sua retirada no caso em questão e deve ser avaliado individualmente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.403>

RELATO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA FAMILIAR EM DOIS PACIENTES COM PARENTESCO DE PRIMEIRO GRAU EM ACOMPANHAMENTO NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA/RS

CB Pacheco, G Bellaver, WF Silva, LPD Santos, HA Castralli, MR Sagrilo, A Zago, JC Salvador

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Objetivo: Este estudo se propõe a discutir dois casos de leucemia mieloide crônica em pacientes com vínculo familiar de primeiro grau em seguimento ambulatorial no Serviço de Hematologia de Hospital Universitário de Santa Maria. **Materiais e métodos:** Realizou-se estudo descritivo, do tipo relato de caso, com consulta e coleta de dados em prontuário eletrônico. **Discussão:** Caso 1 – Paciente masculino, 56 anos, apresentou em 2007 hemograma com 10,6 g/dL de hemoglobina, 178.800/mm³ leucócitos, com 19% de blastos, 25% de bastonados, 55% de segmentados, 458mil/mm³ plaquetas e DHL 1.172, associada a queixa de astenia. Realizada avaliação e concluído o diagnóstico de LMC pela mutação BCR-ABL1 p210, cariótipo com pH positivo pra t(9;22), sendo instituído tratamento com imatinibe. Após 1 anos de tratamento, em nova avaliação medular, paciente apresentou negatificação do cariótipo, com manutenção do tratamento. A partir de 2015, iniciou-se o acompanhamento com biologia molecular por PCR quantitativo, sendo detectada resposta molecular maior com BCR-ABL de 0,003. Paciente mantém-se assintomático desde a introdução do tratamento com imatinibe e apresenta resposta molecular sustentada em reavaliações anuais. Caso 2 – Paciente feminina, 87 anos, genitora do paciente relatado anteriormente, com história prévia de doença de Parkinson e depressão, em 2008 apresentou leucocitose em hemograma, associada a astenia intensa. Paciente fora encaminhada ao ambulatório de Hematologia para investigação complementar, sendo identificada positividade para BCR-ABL1 p210. Iniciado imatinib, com melhora do estado geral e ausência de complicações associadas ao tratamento. Paciente manteve controle hematológico periódico e, a partir de 2015, iniciou controle por biologia molecular, com resposta molecular maior. No entanto, paciente passou a apresentar em 2020

intolerância gastrointestinal, com náuseas, vômitos, diarreia e distensão abdominal associada ao uso de imatinib, sendo interrompido tratamento e solicitado por via judicial introdução de Dasatinib. Em decorrência de progressão da Doença de Parkinson, paciente tornou-se restrita ao leito e apresentou importante perda funcional, sendo optado pela família por cuidados paliativos exclusivos sem iniciar tratamento com dasatinib. Paciente faleceu em 2021 por complicações infecciosas. **Discussão:** A ocorrência de leucemia mieloide crônica em parentes de primeiro grau é rara. Embora não haja predisposição familiar conhecida para leucemia mieloide crônica (LMC), foram descritas famílias raras em que vários membros desenvolvem neoplasias mieloproliferativas, incluindo LMC. Estudos dessas famílias sugerem a presença de uma mutação autossômica dominante que pode predispor à aquisição de uma mutação somática secundária, como a translocação do cromossomo Filadélfia ou a mutação JAK2. Não se sabe se variantes genéticas específicas predispoem pessoas da população geral a desenvolver LMC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.404>

RELATO DE CASO: CRISE BLÁSTICA DE FENÓTIPO BILINEAR COM ENVOLVIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

BM Ferraz, MIS Perdiz, DMS Ferreira, BG Silva, MA Salvino, MBV Lima, CAR Pina, EQ Crusoé, MA Dias, L Aragão

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Objetivo: A Leucemia Mieloide Crônica é uma neoplasia hematológica com grande potencial de controle e boas respostas ao uso da terapia disponível. A fase blástica apresenta-se com maior ou igual 20% de blastos na medula óssea ou sangue periférico, aglomerados de blastos na biópsia de medula óssea ou presença de infiltrados blásticos extramedulares (sarcoma granulocítico). Quando na fase blástica possui pior prognóstico, risco de recidiva e potenciais efeitos adversos a quimioterapia (QT). Reportamos um caso em que o paciente apresenta Leucemia Mieloide Crônica em fase blástica, com infiltração do sistema nervoso central e que obteve remissão completa (DRM negativa de Medula óssea e líquor) após 2 ciclos de quimioterapia intensiva, esquema FLAG-IDA-Dasatinibe e que mantém resposta após 13 meses do término da quimioterapia em uso de monoterapia com Dasatinibe. **Relato de caso:** homem de 42 anos, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica de alto risco em fevereiro 2021, evoluindo com crise blástica de fenótipo bilinear após 20 dias do uso do Imatinibe. Nos exames do diagnóstico, imunofenotipagem de medula óssea com duas populações de células imaturas, uma da linhagem linfóide T, totalizando 0,45% e outra da linhagem mieloide, com expressão parcial de CD56 e positividade para CD7, totalizando 1,34%; imunofenotipagem do líquor com 24,88% de mieloblastos anômalos (expressão parcial de CD7, CD56 e CD34), e biópsia de linfonodo evidenciando sarcoma granulocítico. Paciente foi submetido a quimioterapia intensiva, com esquema FLAG-IDA associado ao Dasatinibe e