

RESPOSTA AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DA TIROSINA QUINASE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

LBG Barbosa^a, EG Prado^a, MM Rayol^a, MV Pacheco^a, MA Goncalves^b, EAD Santos^b, AFC Vecina^a, JR Assis^a, BN Nascimento^a, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI), Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica, decorrente da expressão do cromossomo Filadélfia, originado da translocação entre o cromossomo 9 e 22, que leva a tradução da oncoproteína p210BCR-ABL. A doença é mais frequente em adultos e o diagnóstico é sugerido principalmente pelo PCR-qualitativo, que identifica o mRNA da mutação. A neoplasia apresenta três fases clínicas: crônica, acelerada e blástica. Frequentemente é assintomática, porém os sintomas podem incluir fadiga e desconforto no hipocôndrio esquerdo. O tratamento é feito com inibidores de tirosino-quinase (ITQ), molécula que ocupa o sítio do ATP da enzima, inibindo-a e parando a proliferação da célula neoplásica. A avaliação da resposta ao tratamento é feita a partir do BCR-ABL quantitativo e é esperada uma redução para 0,1% (resposta molecular maior) ou menos, após 12 meses de tratamento. **Objetivo:** Avaliar a resposta ao tratamento a partir do BCR-ABL quantitativo. **Metodologia:** Avaliamos 121 prontuários obtendo dados demográficos, clínicos e laboratoriais e analisamos o resultado dos exames BCR-ABL seriados. **Resultados:** Dos 121 pacientes, 54,5% eram mulheres e 45,4% homens, com média de idade ao diagnóstico de 47,4 anos e mediana de 48 anos. Os valores de hemoglobina ao diagnóstico variaram entre 5,9 e 16,2 g/dL e a média e mediana foram, respectivamente de 10,8 g/dL e 10,7 g/dL. 73,8% das mulheres e 79,6% dos homens apresentavam anemia. A contagem de plaquetas variou entre 18.000/mm³ e 2.546.000/mm³ e 37,7% dos pacientes apresentaram trombocitose, sendo 41,5% das mulheres e 32,6% dos homens. Os leucócitos variaram entre 1.080/mm³ e 680.000/mm³, apresentando média de 144.060/mm³ e mediana de 109.000/mm³. A contagem de blastos estava disponível em apenas 42 prontuários, variando entre 0-41%, com média de 4,2% e mediana de 2,5%. O tamanho do baço ao diagnóstico estava disponível em 81 prontuários, sendo que 68% apresentavam esplenomegalia. Os pacientes estão em uso de Imatinibe (54%), Nilotinibe (30%), Dasatinibe (15%) e Ponatinibe (1 paciente). Dos pacientes em uso de Imatinibe há pelo menos 12 meses, 72% alcançaram a resposta molecular maior (RMM), 4% não apresentaram queda, 8% tiveram queda entre 1-2log, 2% queda de 2log e 14% queda de 2-3log. Os outros três inibidores foram iniciados em segunda ou terceira linha e as taxas de resposta foram: Nilotinibe, 70,9% RMM, 9,7% sem resposta, 9,7% queda entre 1-2log e 9,7% queda entre 2-3log. Com Dasatinibe, 87,5% RMM e 12,5% apresentaram queda entre 1-2log. **Discussão:** De acordo com a literatura, a LMC é mais frequente em homens,

diferente dos resultados de nossa casuística. Conforme descrito nos estudos, 45,45% dos nossos pacientes estão na faixa etária com maior incidência da doença. As alterações hematológicas encontradas em nossa análise foram compatíveis com as descritas na literatura. O imatinibe obteve RMM aos 12 meses em 72%, mas teve que ser trocado em 46% dos pacientes. Em nosso estudo, as taxas de resposta em pacientes refratários ou que apresentaram toxicidade foram muito boas, sendo os resultados um pouco melhores com o Dasatinibe. **Conclusão:** O padrão epidemiológico, clínico, alterações hematológicas e taxas de resposta são semelhantes à literatura. O Dasatinibe em segunda linha apresentou vantagem em relação ao Nilotinibe, resultado possivelmente decorrente da pequena amostra avaliada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.416>

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COMO EVOLUÇÃO DE MIELOFIBROSE PRIMÁRIA – RELATO DE CASO

AK Lucano, IA Martins, PM Jesus, BMR Santos, MPM Pavia, JNM Sasaki, DR Spada, JA Rena, JR Assis, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Mielofibrose Primária (MFP) é uma doença mieloproliferativa caracterizada pela substituição do tecido hematopoiético por fibras de reticulina e colágeno, podendo estar associada a mutações do gene JAK2. As neoplasias mieloproliferativas podem evoluir para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) em aproximadamente 5-10% dos casos, porém outros tipos de desfechos também podem ocorrer, como a evolução linfóide. A transformação de mielofibrose para Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é rara, tendo sido reportada em poucos casos na literatura. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com MFP em tratamento com Talidomida e Hidroxiureia desde 2019 que evoluiu para LLA após dois anos do diagnóstico, discutindo a possível correlação entre as duas doenças. **Material e método:** Estudo descritivo baseado no prontuário da paciente. **Relato de caso:** Mulher de 69 anos foi encaminhada ao serviço em 06/19 queixando-se de fraqueza, sudorese moderada e perda ponderal de 5 kg no último ano. Hemograma com Hb 11,1 g/dL Leucócitos 1.700/mm³ e 935 segmentados/mm³ e P 245.000/mm³. Ao exame, hepatoesplenomegalia. Realizada biópsia de medula que mostrou hiperplasia celular compatível com neoplasia mieloproliferativa e fibrose de grau III, JAK2 negativo. Classificada como risco intermediário na escala Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPPS). Foi iniciado tratamento com talidomida 50 mg/dia e hidroxiureia 500 mg/dia para redução do baço. Paciente manteve seguimento e tratamento sem complicações até 11/22 quando teve piora do quadro inicial apresentando petéquias e fraqueza extrema associadas a pancitopenia e aumento de blastos. Após a realização de mielograma, evidenciou-se a presença de 31% de blastos linfóides CD34+, CD19+, CD10+, CD20+, CD22+, CD24+, CD38+, Tdt+ e cariótipo com t(2;5) [18] e del(6)

firmando o diagnóstico de LLA de células B. Iniciou tratamento de indução com vincristina 1 mg e dexametasona 20 mg semanal, durante quatro semanas de acordo com o protocolo PETHEMA. Apresentou boa resposta ao tratamento iniciando manutenção com purinetol 50 mg/noite e dexametasona 20 mg/semana. Em 06/23, seguia estável em tratamento, quando apresentou quadro infeccioso, retornando ao serviço com febre e quadro séptico que levou ao falecimento após duas semanas. **Discussão:** A patogênese da transformação da MF em LLA ainda não é bem esclarecida, mas a literatura sugere que as mutações encontradas em pacientes com fibrose medular acometem tanto a linhagem mieloide quanto a linfóide, principalmente no desenvolvimento das células B, o que permitiria a transformação em LMA ou LLA. Como a MF apresenta um fenótipo mieloproliferativo a evolução para LMA é mais frequente. Visto a raridade da apresentação linfóide associada a MF, os poucos estudos encontrados levantam a hipótese de que subgrupos distintos da LLA podem estimular uma reação fibrótica na medula óssea, tornando a MF tanto um diagnóstico diferencial quanto uma doença concomitante, uma vez que a fibrose medular pode mascarar o excesso de blastos característicos da LLA. No caso relatado, a fibrose foi diagnosticada em 2019 e muito tempo depois evoluiu para LLA, o que afasta o diagnóstico inicial de LLA com fibrose. **Conclusão:** O presente relato de caso alerta para a possibilidade de evolução da MFP para LLA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.417>

IMMUNOPHENOTYPIC PROFILING REVEALS ALTERED EXPRESSION OF PLATELET ACTIVATION MARKERS IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

VL Bassan^a, PC Paolini^a, LMG Ramos^a,
FR Moraes^a, PVB Palma^b, LC Palma^c,
PMM Garibaldi^c, LL Figueiredo-Pontes^{b,c},
FA Castro^a

^a Department of Clinical Analysis, Toxicology and Food Sciences, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Blood Center Foundation of Ribeirão Preto, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Department of Clinical Images, Hematology and Clinical Oncology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Introduction and aims: Myeloproliferative neoplasms (MPN) are hematological diseases associated with the Janus Kinase 2 (JAK2), calreticulin (CALR), and thrombopoietin receptor (MPL) genetic driver mutations. These mutations leads to a

constitutive activation of the JAK-STAT pathway and results in the clonal proliferation and accumulation of myeloid cells in bone marrow and peripheral blood. Along with genetic alterations, inflammation is a key feature of MPN's pathogenesis, especially in polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (MF). The oncoinflammation status seems to contribute to immune cell activation, pro-coagulant state, and increased risk for thromboembolic events in MPN patients. In this context, potential alterations in platelets'immunophenotype may contribute to oncoinflammation and the occurrence of thromboembolic events in MPN patients. Therefore, the present study characterized the immunophenotype of peripheral blood platelets from patients with PV, ET, and MF and healthy subjects. **Subjects and methods:** Peripheral blood from patients with PV (n = 19; 15 JAK2+, four with undetermined mutational status), ET (n = 10; seven JAK2+, one CALR+, two triple negative), MF (n = 14; 10 JAK2+, two CALR+, two MPL+), and controls (CTRL, n = 17) were collected using the 3.2% sodium citrate buffer. The platelet-rich plasma was obtained after centrifugation and platelets were immunophenotyped using the BD LSRFortessa™ flow cytometer to quantify the percent of labeled cells (%) and the median fluorescence intensity (MFI) for CD41a, CD62P, CD36, CD38, CD63, and CD154 (CD40L) markers. These markers are involved in platelet activation and pro-inflammatory status. Platelets'immunophenotype was evaluated under three conditions: without stimulation, after stimulation with calcium ionophore A23187 at 0.5 μ M for 15 minutes and thrombin at 50 U/mL for 15 minutes. **Results:** At basal level, PV, ET, and MF patients presented higher frequency of CD62P+, CD36+, and CD63+ platelets than the controls. The frequency of CD63+ platelets were higher in PV and ET patients than in MF patients. The frequency of CD38+ platelets was increased in MF patients, and the frequency of CD154+ platelets was higher in PV patients than in MF patients and controls. The stimuli with calcium and thrombin increased the frequency of CD154+ platelets in controls and in PV, ET, and MF patients and the frequency of CD62P+ platelets in PV and MF patients. In the controls and in PV patients, calcium and thrombin stimuli increased the MFI of the CD62P, CD63, and CD154 markers. In ET patients, calcium stimuli increased the MFI of CD63 and CD154 markers, and in MF patients, calcium increased the MFI of CD154. In PV patients, thrombin stimuli increased the MFI of CD62P and CD154 markers. In MF patients, thrombin increased the MFI of CD62P, CD36, and CD154 markers. Thrombin stimuli did not altered the expression of any markers in ET patients'platelets. **Conclusion:** Platelets from MPN patients present alterations in the expression of activation markers at basal level and under stimuli with calcium and thrombin. These immunophenotypic alterations may contribute to oncoinflammation and to the pro-thrombotic status in PV, ET, and MF patients. **Funding:** Coordination of Superior Level Staff Improvement (CAPES), #88887.688764/2022/00.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.418>