

Introduction: Myelodysplasia/ myeloproliferative with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPNRST) presents with anemia and platelets greater than $\geq 450,000/\text{mm}^3$, $>15\%$ RS, or $>5\%$ with the SF3B1 mutation in the absence of the 5q deletion and blasts $<1\%$ in peripheral blood and $<5\%$ in bone marrow. Megakaryocytes are atypical resembling myelofibrosis and essential thrombocythemia. The most frequent mutations are SF3B1 (93%), JAK2 (57%), TET2 (25%), DNMT3A (15%), ASXL1 (15%). Mean age 71-75 years with an annual acute myelogenous leukemia (AML) transformation rate of 1-2%. The difference for myelodysplasia/ myeloproliferative unclassifiable MDS/MPNU is that the latter has a greater number of blasts and a greater risk of transformation to AML. Anemia is important with need for transfusion and risk of arterial and/or venous thrombosis in around 20% of cases and can be fatal. There are reports of vasomotor symptoms such as headache, palpitations, paresthesia, atypical chest pain and erythromelalgia. Some patients have acquired von Willebrand disease, particularly in the presence of extreme thrombocytosis ($>1000 \times 10^9/\text{L}$) and risk of bleeding with antiplatelet therapy. Currently, there are no general guidelines for the treatment of this pathology, the use of hydroxyurea, alpha interferon, anagrelide and busulfan has been described. Anemia is treated with red blood cell transfusion or erythropoietin. Median survival was around 70 months for MDS/MPNRST and 21.8 months for MDS/MPNU. The AZAVIT+ABCDEF protocol, linked to the Plataforma Brasil CAAE: 53015421.0.0000.5463, consists of azacytidine associated with high doses of vitamins (B1, C and D) with erythropoietin and filgrastim, started after signing the consent form. Goal: Report a clinical case of a patient in a reference service. Method: data collection in HSPE's digital system. **Clinical case:** Male, 73 years old, with asthenia, weight loss of 15 kg, night sweats and recent herpes zoster. Hb: 7.1 g/dL, leukocytes: $4680/\text{mm}^3$, platelets: $819,000/\text{mm}^3$, Myelogram: Dysplastic alterations in the 3 lineages with 15.6% of blasts. Medullary iron with 25% ringed sideroblasts, positive blast immunophenotyping for: CD13, CD34, CD117, CD45, HLA-DR, CD38, CD105, partial CD7 and Bone marrow biopsy: hypercellular with dysplastic alterations in the 3 lineages with increased shapes precursors, moderate dysmegakaryocytopoiesis and dense reticulin tissue. Karyotype: 46, XY. Initially classified as (MDS/MPNRST) and reclassified to MDS/MPNU due to having 15.6% blasts in the bone marrow. The patient received 8 cycles of the protocol. Initially, maintenance of anemia with an increase in platelets, reaching $1,266,000/\text{mm}^3$. After the 2nd cycle, there was a drop in platelets and normalization of hemoglobin. Currently: Hb: 12.2 g/dL, leukocytes: $3630/\text{mm}^3$, platelets: $162,000/\text{mm}^3$ in July/23. Myelogram and immunophenotyping: hypercellular with dysplastic alterations and without blasts. The observed toxicity was mild joint pain. Discussion: We believe that the protocol can promote differentiation by increasing the transcription of factors related to differentiation, improving aerobic metabolism and promoting immunomodulation. **Conclusion:** The hematological response was important with an improvement in the patient's quality of life and possibly in the gain of survival. the AZAVIT-ABCDEF protocol should be analyzed in a prospective cohort in future studies.

PROPOSTA DE REALIZAÇÃO DE PAINEL GENÉTICO REDUZIDO PARA AVALIAÇÃO DE VARIANTES GENÉTICAS EM NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS

MP Pinto, JHS Maués, FS Niemann, FV Pericole, MP Colella, PM Campos, STO Saad

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, DP, Brasil

Introdução: As Neoplasias Mielodisplásicas (NM) surgem de alterações clonais nas células tronco hematopoiéticas, causando citopenias e risco de desenvolver leucemia mieloide aguda (LMA). Mutações genéticas patogênicas têm impacto terapêutico e prognóstico, mas exomas e painéis genéticos tradicionais geram dados complexos, de interpretação incerta e de alto custo. Estudos de NGS indicam poucos genes com potencial prognóstico e terapêutico, mas a validação desses dados em populações brasileiras ainda não ocorreu. **Objetivo:** Avaliar a incidência das mutações mais prevalentes e de significado clínico relevante em pacientes brasileiros com NM e propor um painel genético reduzido. **Métodos:** O estudo incluiu pacientes com NM acompanhados no Hemocentro da Unicamp de 2020-23. Dados clínico-laboratoriais foram coletados de prontuário. As mutações foram identificadas por sequenciamento de DNA com o painel TruSight Myeloid, abrangendo 54 genes. Foram usados para análise dos dados os softwares DRAGEN Amplicon, VarAFT, CancerVar e Maf-tools. O estudo foi aprovado pelo CEP e todos os pacientes assinaram o TCLE. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 31 pacientes: sexo 12F/19M, idade mediana 68 anos (27-89). A classificação OMS 2016 foi: MDS-SLD (n = 4), MDS-MLD (n = 13), MDS-EB1 (n = 4), MDS-RS-SLD (n = 1), MDS-RS-MLD (n = 8), MDS-del(5q) (n = 1). Quanto ao IPSS-R, as categorias de risco foram: muito baixo (n = 6), baixo (n = 11), intermediário (n = 4), alto (n = 8), muito alto (n = 1), NA (n = 1). Parâmetros hematimétricos: Hb 10,05 g/dL (6,7 – 14,1), neutrófilos 1650 cél./mm^3 (268-5534) e plaquetas 164 mil cél./mm^3 (130 – 854). A análise genética revelou mutações em: TET2 (48%, n = 15), principalmente missense, patológico em 4; SF3B1 (29%, n = 9, sendo 8 com sideroblastos em anel), todas missense, patológico em 3; U2AF1 (16%, n = 5), todas missense, patogênica em 3. SRSF2, ZRSR2 e STAG2 mutadas (13%, n = 4 cada), com padrões frameshift, infram e nonsense, respectivamente. ASXL1, EZH2 e ETV6 apresentaram mutações (10%, n = 3 cada). Outras mutações patogênicas de menor prevalência ($<5\%$): SH2B3, ASXL1, FLT3, DNMT3A, NF1, JAK2, EZH2. **Discussão:** Na população estudada, há alta prevalência de mutações em 8 genes, corroborando com estudos anteriores que mostram um grupo restrito de genes frequentemente mutados em NM. As mutações em TET2 são associadas a maior progressão da NM e maior risco de evolução para LMA, enquanto mutações em SF3B1 conferem melhor prognóstico e terapia alvo específica. Mutações em U2AF1 e STAG2 relacionam-se ao aumento do risco de progressão para LMA, e SRSF2 e ZRSR2, apesar de citadas em outras fontes, ainda não possuem impacto patogênico bem estabelecido. Ressalta-se que as mutações patogênicas mais frequentes foram missense em genes que codificam proteínas que atuam na clivagem do

RNA, como nos genes SF3B1 (K700E), U2AF1 (S34F), SRSF2 (R625C) e ZRSR2 (P95H/L). **Conclusão:** Um painel genético reduzido com genes de alta incidência e impacto conhecido permite prever o prognóstico na maioria dos pacientes, reduzindo custos e dados clínicos incertos gerados por extensos painéis genéticos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.818>

TALIDOMIDA, UMA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM NEOPLASIAS MIELODISPLÁSICAS COM ALTERAÇÕES NO NOTCH1

MB Spadoni, JH Maues, F Pericole, MP Colella, SO Saad, PM Campos

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

A via de sinalização NOTCH é uma de poucas conhecidas que regulam o desenvolvimento, a proliferação e a morte celular. Variantes do gene NOTCH1 estão associadas a uma variedade de neoplasias. A Talidomida (TD) é uma medicação imunomodulatória, anti-inflamatória e anti-angiogênica utilizada em diferentes neoplasias hematológicas. Seus mecanismos de ação não são completamente compreendidos. Evidencia-se modulação da atividade de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6 e fatores de transcrição como NF- κ B. Na neoplasia mielodisplásica (NMD), estudos mostraram taxas de resposta variáveis ao tratamento com TD (25 a 62%). Em 2005, estudo preliminar usando a lenalidomida, análogo da TD, mostrou benefício aos pacientes com deleção do 5q-. Neste trabalho, relatamos o caso de uma paciente de 41 anos (F), que foi encaminhada em 2020 ao Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas devido a anemia macrocítica (Hb 7,1 g/dL Ht 21,5% VCM 95 HCM 31 Leucócitos 5780/ μ L N 3440/ μ L L 1860/ μ L Pla 279000/ μ L, reticulócitos 18800/ μ L). Ela relatava perda de peso (35 kg), fadiga e astenia iniciados 1 ano antes, eventualmente passando a visitar a cada 15 dias um pronto atendimento regional para suporte transfusional. Exames laboratoriais mostravam ferro, B12, ácido fólico, função renal, tireoidiana e hepática dentro da normalidade. A paciente negava comorbidades, uso de medicações contínuas e tabagismo/etilismo atuais ou prévios. Em sua primeira consulta, foi realizado mielograma que mostrou medula óssea (MO) hiperplásica com alterações displásicas em todas as linhagens, ausência de blastos e cariótipo 46XX. A biópsia de MO confirmava displasia e descrevia reticulina grau 1. Assim, a paciente foi diagnosticada com NMD (WHO 2022) com IPSS-R de baixo risco. Nos próximos 6 meses, a paciente manteve anemia sintomática o que levou a alta demanda transfusional. Os níveis endógenos de eritropoetina mostravam-se altos. Optou-se por realizar exoma em duas amostras de DNA da paciente - granulócitos e monócitos de sangue periférico e raspado de mucosa oral. Foi encontrada uma mutação no gene NOTCH1, VAF=0,5. A variante não sinônima (rs199777870*T - C7313T / P2438L MAF<0,01) é de significância indeterminada de acordo com as determinações da ACMG.

Mutações somáticas e germinativas neste gene foram previamente associadas ao desenvolvimento de NMD. Prescreveu-se então TD, na tentativa de reduzir o número de transfusões necessárias (inicialmente 50 mg/dia, progredindo para 100 mg/dia). Em três meses do início da TD, a paciente não realizava mais transfusões regulares. Em 6 meses, o hemograma mostrava discreta anemia e o mielograma hiperplásico sem displasias significativas. Quase dois anos após o início do tratamento, ainda em tratamento, a paciente encontra-se com hemograma dentro dos limites da normalidade (Hb 12,1 g/dL Ht 34% VCM 97,6 HCM 34,7 Leucócitos 5010/ μ L N 2180/ μ L Linf 2130/ μ L Plat 320000/ μ L). Expusemos neste relato o excelente resultado de uma paciente jovem com NMD com mutação no gene NOTCH1 quando tratada com TD. Estudo in vitro realizado por Feng et. al., que investigou o uso de talidomida para inibir angiogênese em células de malformações vasculares gastrointestinais, mostrou redução da expressão do NOTCH1 após a exposição a TD, embora o mecanismo não tenha sido esclarecido. Dessa forma, acreditamos necessário investigar a correlação entre variantes no NOTCH1 e a resposta ao tratamento com talidomida/lenalidomida em pacientes com NMD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.819>

AValiação CLÍNICA E LABORATORIAL DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS COM SIDEROBLASTOS EM ANEL: ESTUDO UNICÊNTRICO

FMRA Moreira, EA Ramos, LNM Silva, LJ Otuyama, JGD Santos, TDM Pereira, V Buccheri, V Rocha, EDRP Velloso

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: As SMD com sideroblastos em anel (SMD-SA) constituem um subgrupo característico, correspondendo a cerca de 10-15% dos casos de SMD no Brasil. Apresentam alterações genéticas homogêneas, com mutação somática do gene SF3B1 em praticamente todos os casos (mutação hotspot SF3B1K700E em metade dos casos) evoluindo com anemia, menor taxa de transformação leucêmica e resposta a novas drogas como o luspatercept. Entender o perfil dos pacientes com SMD-SA é essencial para delinear protocolos de tratamento. Nosso objetivo foi avaliar dados clínicos, laboratoriais e de desfecho em pacientes com SMD-SA e identificar fatores associados a sobrevida e a resposta a agentes estimuladores de eritropoese (ESA). **Métodos/Materiais:** Pacientes diagnosticados com SMD-SA, conforme critérios da WHO 2016, de 2010 a 2022 e acompanhados no Ambulatório de citopenias do HCFMUSP (aprovação do comitê de ética, CAAE 63245922.1.0000.0068). O estudo da mutação hotspot SF3B1K700E foi feito por sequenciamento de Sanger. Resposta eritroide foi definida pelos critérios do IWG 2019. A sobrevida global (SG) e sobrevida livre de segundo tratamento foram estimadas pelo método de Kaplan Meier e sua comparação pelo teste de log-Rank, e fatores associados a resposta a ESA por regressão logística com correção para comparações