

HYPERMETHYLATION OF DNA REPAIR GENES IS LINKED TO PROGNOSIS OF MYELOYDYSPLASTIC NEOPLASM

MA Viana, RTG Oliveira, MB Costa, CS Monte, DP Borges, RFP Filho, FJAB Ribeiro, HLR Junior, SMM Magalhães, RF Pinheiro

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Brazil

Introduction: Myelodysplastic Neoplasm (MDS) is an age-associated neoplasia characterized by frequent epigenetic abnormalities. Hypermethylation of gene promoter sites is common in MDS and increases in advanced stages of the disease, which may be related to a more rapid progression to Acute Myeloid Leukemia (AML). **Aims:** We aimed to evaluate the methylation profile of XPA, XPC, XPG, CSA, CSB, ATM, BRCA1, BRCA2, LIG4, and RAD51 genes in MDS bone marrow cells among different stages of the disease (early and advanced stages) and during the progression to AML. **Materials and Methods:** We used pyrosequencing, a sequencing-by-synthesis that can quantitatively measure DNA methylation levels at single CpG sites, to evaluate the methylation status of promoter sites of single and double-strand breaks DNA repair genes in 56 patients diagnosed with MDS. **Results:** Regarding the MDS subtypes, early MDS subtypes presented increased methylation of XPA (median 9.25 versus median 7.25; $p < 0.0001$) compared to advanced MDS. We observed increased methylation of ATM in patients who progressed to AML (median 4.97 versus median 2.45; $p = 0.016$). Regarding the other single and double-strand breaks DNA repair genes (XPC, XPG, CSA, CSB, BRCA1, BRCA2, LIG4, and RAD51), we found no significant difference in DNA methylation status. **Discussion:** MDS is a disorder commonly characterized by genomic instability with mutations in up to 94% of patients and chromosomal abnormalities in up to 50%. The DNA repair system is fundamental to protect against genomic instability which may lead to translocations, deletions, and monosomies. As hypermethylation of CPG islands has been associated with gene silencing, the higher methylation of XPA in early MDS patients may suggest an increase in genomic instability for these patients. XPA misfunction leads to the lack of single lesion repair, predisposing to double-strand breaks and possibly to chromosomal abnormalities. We intend to evaluate the methylation status of XPA for the same patients prospectively, trying to define its actual relation to MDS prognosis. The ATM is one of the DNA repair genes frequently hypermethylated in its promoter region in various cancers, and has a central role signaling and recruiting BRCA1, BRCA2, and RAD51. ATM encodes a protein kinase mainly distributed in the nucleus of proliferating cells, regulating multiple cell cycle checkpoints by phosphorylating different targets at different cell cycle phases and also regulating apoptosis and oxidative stress besides DNA double-strand breaks. Patients with MDS who evolved into AML showed higher methylation of ATM than patients who did not progress to AML. Of utmost importance, three cases (3/5) were predominantly low-risk patients, and AML transformation was not expected. **Conclusion:** Our study is the first to demonstrate the site promoter hypermethylation of XPA and ATM genes in

Myelodysplastic Neoplasm, linking both genes to the pathogenesis and prognosis of MDS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.829>

SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM PACIENTE JOVEM: UM CASO DE NEOPLASIA MIELOIDE HEREDITÁRIA

MMN Goulart^a, ML Teles^a, JM Nascimento^a, ATB Neri^b, GB Barra^b, LFMF Freitas^a, ABS Caio^a, RS Vasconcelos^a

^a Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF), Brasília, DF, Brasil

^b Sabin Medicina Diagnóstica, Brasília, DF, Brasil

Introdução/Objetivos: Discutir caso de paciente jovem com Síndrome Mielodisplásica (SMD), inicialmente classificada como baixo risco, porém reclassificada como Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com predisposição germinativa após a identificação de mutações de caráter somático e germinativo. **Material e métodos:** Revisão de prontuário médico e análise bibliográfica. **Resultados:** Mulher de 25 anos buscou avaliação por sintomas constitucionais e pancitopenia. Excluídas infecções virais, doenças autoimunes e neoplasias. Apresentava deficiência de vitamina B12 (143 pg/mL), corrigida, sem melhora do quadro. Avaliação medular com hiperplasia eritroide, hiperplasia eritroide, displasia de séries eritrocítica e granulocítica, 1% de blastos, cariótipo normal; pequeno clone HPN associado. Estabelecido diagnóstico de Síndrome Mielodisplásica com baixa contagem de blastos, R-IPSS baixo risco. Evoluiu com piora progressiva das citopenias e alta demanda transfusional, iniciada busca de doador para TCTH alogênico, identificado irmão full-match. Após 7 meses de acompanhamento, foi realizada nova avaliação medular e pesquisa de mutações somáticas por NGS, identificadas hiperplasia acentuada e displasia eritroide (91,4% das células, sendo 22,8% proeritroblastos); 3,4% de blastos, cariótipo normal e presença de mutações RUNX1 (VAF 15,7%), ASXL1 (VAF 49,6%), PHF6 (VAF 13,4%), BCOR (VAF 13,9%) e TET2 (VAF 8,6%). Definido diagnóstico de LMA relacionada à Mielodisplasia. Considerando a idade da paciente e mutações identificadas, aventou-se a possibilidade de neoplasia mieloide associada à predisposição germinativa, confirmada pela identificação de mutação em homozigose no gene MBD4, em painel mutacional germinativo. Paciente evoluiu com rápida deterioração clínica e neutropenia muito severa, evoluindo a óbito por sepse de foco abdominal. **Discussão:** A SMD caracteriza-se por citopenias associadas à hematopoese clonal e evolução para leucemia aguda, cujo diagnóstico é corroborado por alterações citogenéticas e moleculares características. É uma condição rara em indivíduos abaixo de 50 anos, cenário em que deve ser considerada a possibilidade de síndromes hereditárias de predisposição a neoplasias mieloides. A variante patogênica em homozigose no gene MBD4 é rara e está relacionada a uma síndrome de predisposição hereditária a tumores, caracterizada por ocorrência de SMD, LMA, melanoma uveal e polipose colorretal em adultos jovens. A pesquisa da variante MBD4 em familiares pode auxiliar a definir o risco de

recorrência familiar, e além disso, permitir o acompanhamento clínico dos indivíduos potencialmente afetados. **Conclusão:** A avaliação genética é uma importante ferramenta diagnóstica e prognóstica nos quadros de citopenias, permitindo a correta classificação e estratificação de risco do paciente e a otimização de recursos terapêuticos. A atenção à história familiar e a suspeição diagnóstica diante de apresentações atípicas são etapas fundamentais para a identificação de uma neoplasia mielóide associada à predisposição germinativa, o que impacta diretamente na seleção de doadores para transplante de medula óssea e no acompanhamento dos pacientes e dos familiares.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.830>

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA HISTIOCIULOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: DOIS RELATOS DE CASO

ICR Lima^a, CSSD Paiva^a, JVT Freitas^a, JMGG Oliveira^a, LCA Mafra^a, JHFDJ Júnior^a, MD Leão^b

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Hospital do Coração de Natal, Natal, RN, Brasil

Introdução: A Histiocitose das Células de Langerhans (HCL) é uma doença rara neoplásica, com proliferação e infiltração de clones derivados das células dendríticas mielóides. O quadro clínico varia conforme envolvimento de sítio único ou multi-sistêmico, com lesões osteolíticas, anemia e erupções cutâneas. É uma condição com potencial prognóstico desfavorável e alta chance de recidivas. Mediante história clínica e achados compatíveis à biópsia, com coloração imunohistoquímica específica para CD1a e langerina, é possível diagnosticá-la. A escolha terapêutica depende da localização e extensão do acometimento, sendo possível conduta expectante, excisão cirúrgica, corticoterapia, quimioterapia, transplante de medula óssea e inibidores da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK). **Relato de caso:** Homem, 26 anos, portador de artrite reumatoide, foi diagnosticado com HCL de sítio primário ósseo, estágio clínico IV, em conduto auditivo, com imunohistoquímica positiva para CD1a, CD207 e S100. A suspeita clínica foi decorrente da presença de lesões ovaladas avermelhadas contínuas e não dolorosas em palato duro. Dois esquemas de quimioterapia com Vimblastina por 24 meses foram realizados, alcançando a remissão da doença por 2 anos, contudo, apresentou recidiva intermitente das lesões. Para acompanhamento sistêmico da doença, uma Ressonância Magnética De Encéfalo foi realizada 12 anos após, no qual evidenciou implante secundário do tumor em conduto auditivo externo direito. Iniciou-se um novo protocolo com MACOP-B (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metotrexato, bleomicina e prednisona) com duração prevista de 24 meses (em andamento). Clinicamente, paciente mantém lesões palatina intermitentes associadas à perda dentária espontânea. Em paralelo, paciente feminina, 43 anos, previamente hígida, diagnosticada para mesma condição, de sítio primário Sistema Nervoso Central, de estágio clínico IIIa, com imunohistoquímica positiva para CD11a,

CD68 e S100. Apresentava-se inicialmente com cefaleia contínua, de irradiação para região ocular, possuindo atraso no diagnóstico de 7 anos. O tratamento inicial foi realizado com Prednisona e Vimblastina, ao longo de 12 anos, nos quais evidenciou-se múltiplas recidivas por lesões líticas em calota craniana, sendo necessária cranioplastias concomitantemente à medicação. Atualmente, está em uso de quimioterapia baseada em MACOP-B com duração de 24 meses, evoluindo clinicamente favorável e sem novas recidivas. **Discussão:** Nesse sentido, os pacientes inicialmente fizeram uso da Vimblastina, a qual apresenta resposta terapêutica menor que 20% e maior toxicidade quando comparada às demais drogas disponíveis. Além disso, o MACOP-B foi revelado em um estudo possuindo uma resposta completa de cinco em sete pacientes, como também está sendo investigado nos casos descritos. Ademais, ambos os pacientes podem ser submetidos ao uso dos Inibidores de BRAF, os quais atualmente são medicações de primeira escolha ou transplantes alogênicos de células hematopoiéticas, esses eficazes na prevenção de recidiva entre pacientes em remissão completa. **Conclusão:** Os casos clínicos descritos refletem que o tratamento padrão-ouro com Vimblastina não obtiveram boa resposta terapêutica. Porém, no momento, o uso de MACOP-B demonstrou estabilidade da doença. Para um melhor desfecho, sugere-se, além do diagnóstico precoce, que sejam utilizadas outras opções terapêuticas disponíveis, otimizadas, visando redução das recidivas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.831>

USO DE LUSPATERCEPTO EM NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA COM SIDEROBLASTOS EM ANEL

MSP Pedrosa^a, AGED Santos^b, JC Amarante^c, FL Sousa^c, TMB Silveira^c

^a Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^b Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^c AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias mielodisplásicas/SMD é um grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por um distúrbio clonal de células-tronco hematopoiéticas que pode acarretar displasia e hematopoiese ineficaz na medula óssea (MO). Pode ocorrer devido a diversos mecanismos, como a exposição a produtos químicos e a agentes quimioterápicos ou pode ser idiopática, mais comum na população idosa. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de SMD/NMP com mutação genética de alto risco em uso de Luspatercepto por anemia refratária com sideroblastos em anel. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 67 anos, em 2016 evidenciado em exames anemia macrocítica com hipótese inicial de anemia megaloblástica. Realizada reposição de vitamina B12, sem melhora satisfatória da anemia. Prosseguido com avaliação medular com mielograma, evidenciando MO hiperclonal sem evidências de alterações citomorfológicas atípicas com 15% de