

0,001). Contudo, nos pacientes do BeatAML, este mesmo teste estatístico apontou para uma associação entre os leucócitos totais e a alta expressão de *METTL16* (p-valor 0,007). Prosseguindo com as análises nos dados do BeatAML, o teste de qui-quadrado mostrou uma associação entre a expressão gênica diferencial de *METTL16* com o risco molecular (ELN2022) (p-valor 0,007) e o status mutacional *in tandem* do gene *FLT3* (*FLT3-ITD*) (p-valor 0,003). A análise dos resíduos padronizados ajustados mostrou que na estratificação do risco molecular, o grupo intermediário apresentou mais casos com alta expressão do gene estudado, ao passo que, no fenótipo negativo para mutação *FLT3-ITD* há uma maior frequência de casos com baixa expressão, enquanto que no status positivo da mutação foi observado mais casos com alta expressão de *METTL16*. Na coorte LMA-PE, o teste Mann-Whitney mostrou uma associação entre o número de plaquetas e a baixa expressão do gene *METTL16*. As demais variáveis clínicas como: sexo, idade, percentual de blastos na medula óssea e status mutacional de *NPM1*, não apresentaram associação com a expressão gênica diferencial do gene estudado. **Conclusão:** Conforme já expresso na literatura, o *METTL16* é um gene associado a diversos tipos de cânceres. Na LMA, ele foi descrito com potencial de promover a leucemogênese, tendo seu papel de oncogene condicionado à sua função enzimática. De modo geral, nossas análises mostraram resultados variados entre as coortes de pacientes estudados, indicando que *METTL16* poder ser um potencial marcador prognóstico na LMA, mas que a descrição precisa de seu impacto clínico, requer estudos mais detalhados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.665>

RELATO DE CASO DE NECROSE TECIDUAL DE PROGRESSÃO RÁPIDA CAUSADA POR ASPERGILOSE ANGIOINVASIVA

MF Passolongo, MM Bandeira, GLC Rosa, FGL Nunes, F Malagutti, MEP Antonioli, JF Campos, BG Marcon, ACP Silva

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar necrose tecidual de progressão rápida causada por Aspergilose, visto que o padrão da evolução é mais comum na infecção por mucormicose para a qual a abordagem cirúrgica tem maior importância. **Caso clínico:** Trata-se de paciente M.A.B, 63 anos, internado na Santa Casa de São Paulo com diagnóstico de leucemia mieloide aguda minimamente diferenciada secundária a neoplasia mieloproliferativa crônica inclassificável, diagnosticada em 01/07/24. Realizada quimioterapia de indução com protocolo 7+3 (citarabina e daunorrubicina) adaptado com associação de venetoclax por 7 dias, início em 04/07/2024. No décimo primeiro dia de tratamento, paciente apresentou febre e tosse seca, foi diagnosticada com neutropenia febril sendo introduzida antibiótico-terapia de amplo espectro. A tomografia de tórax evidenciou focos consolidativos com broncogramas aéreos e a tomografia de seios da face, densificação em septo nasal sem sinais de sinusopatia. Após 48 horas, paciente queixou-

se de congestão nasal, foi realizada tomografia contrastada e, então, diagnosticada com abscesso septal, sendo proposta abordagem cirúrgica para tratamento. Devido pancitopenia importante, a abordagem foi postergada e manteve-se acompanhamento com exames de imagem que evidenciaram piora e surgimento de aspecto necrótico em região septal. Evoluiu também com dermatose nasal que foi biopsiada no dia 25/07/2024. O resultado do anatomo-patológico fecha diagnóstico como Aspergilose, laudando “Pesquisa para fungos pelo método PAS e Grocott resultou positiva sugestiva de aspergilose. Exibindo estruturas alongadas dentro dos vasos, sugestivo de infecção fúngica. Tecido fibroso com processo inflamatório crônico em atividade”. O quadro progrediu com necrose em dorso de nariz de forma acelerada mesmo em vigência de Voriconazol, tendo o tamanho da lesão estagnado após quinto dia de tratamento. Paciente não cursou com instabilidade. **Discussão:** A aspergilose pode manifestar-se como sinusite fúngica invasiva e a incidência de necrose tecidual depende da profundidade da invasão fúngica e do estado imunológico do paciente, estando os com neutropenia prolongada entre os mais vulneráveis. A necrose ocorre devido à invasão de vasos sanguíneos pelas hifas septadas de *Aspergillus*, resultando em trombose e isquemia tecidual. A aspergilose invasiva é menos propensa a causar necrose significativa da rinofaringe se comparada com a mucormicose, que apresenta-se de forma mais agressiva e tem a necrose como característica dominante da apresentação clínica do acometimento rinocerebral. A rápida identificação e tratamento são cruciais para melhorar o prognóstico em ambos os casos, porém na necrose tecidual por aspergilose a abordagem cirúrgica não é sempre indicada como na mucormicose. Isso acontece porque o *Aspergillus* é geralmente mais suscetível aos antifúngicos disponíveis, como voriconazol e anfotericina B, que são eficazes na redução da carga fúngica e na resolução da infecção sem abordagem cirúrgica. **Conclusão:** O diagnóstico precoce é essencial para definição do prognóstico do paciente, isso porque a sinusite fúngica invasiva por *Aspergillus* caracteriza-se como um quadro grave porém, seu principal diagnóstico diferencial, a mucormicose é ainda mais agressiva e letal. A identificação do agente permite o uso da terapia adequada e a decisão inicial sobre abordagem cirúrgica, essencial na necrose tecidual por mucormicose e necessária apenas em casos selecionados na necrose por aspergilose.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.666>

ANÁLISE DA EXPRESSÃO DOS GENES *LARS1*, *LARS2*, *IARS1* E *IARS2* ASSOCIADA AO DESFECHO CLÍNICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

IC Santos^a, MT Reis-Silva^b, VJ Silva^b, PL França-Neto^b, JL Coelho-Silva^b, AR Lucena-Araújo^b, MT Bessoni^a, AMG Aguiar^b, LP Santos^b, BV Alcântara^b

^a Curso de Biomedicina, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Analisar o impacto clínico da expressão gênica diferencial dos genes LARS1, LARS2, IARS1 e IARS2 de acordo com as características e desfechos clínicos de pacientes com LMA.

Metodologia: Foram utilizados dados públicos do The Cancer Genome Atlas (LMA-TCGA) e do BeatAML, abrangendo um total de 333 pacientes adultos com LMA de novo tratados com protocolo de indução 3+7. Os dados de expressão gênica dessas coortes foram obtidos através da técnica de RNA-seq e dicotomizados por um algoritmo de maximização de métricas utilizando a sobrevida global como desfecho preferencial. A análise estatística foi realizada com o auxílio dos softwares SPSS Statistics 19.0 e R, utilizando os testes de Mann-Whitney e qui-quadrado para análises de associação, e o teste de Log-rank para a sobrevida. Resultados com p-valor < 0,05 foram considerados significativos. **Resultados:** Inicialmente, foi realizada a análise da expressão gênica na coorte do TCGA, na qual os genes LARS1 e IARS1 foram associados à classificação FAB (p-valor < 0,001 e 0,011), enquanto o gene LARS2 apresentou associação com idade menor, quando em alta expressão, (p-valor 0,035) e classificação FAB (p-valor 0,001). A seguir, as análises foram estendidas para a coorte BeatAML, na qual LARS1 mostrou associação com sexo (p-valor 0,031), e LARS2 com risco molecular (classificação do European LeukemiaNet 2022) (p-valor 0,032), classificação FAB (p-valor 0,004), FLT3-ITD (p-valor 0,017), contagem de leucócitos (WBC) (p-valor < 0,001) e percentual de blastos na medula óssea (MO) (p-valor 0,005). O gene IARS1 foi associado à classificação FAB (p-valor 0,028), mutação em NPM1 (p-valor 0,032) e percentual de blastos na MO (p-valor 0,003), enquanto IARS2 foi associado a sexo (p-valor < 0,001) e NPM1 (p-valor 0,006). Por fim, foram realizadas análises de sobrevida global, em que se revelou a associação entre a alta expressão de LARS2 e IARS2 e um pior desfecho clínico, sendo LARS2 significativo na coorte TCGA (p-valor 0,020) e na coorte BeatAML (p-valor 0,005), enquanto IARS2 foi significativo na coorte BeatAML (p-valor 0,028). Os genes LARS1 e IARS1 não apresentaram associação significativa com a sobrevida global. **Discussão:** Assim, dado que a LMA é uma doença clínica e geneticamente heterogênea, e que estudos têm relatado a relação entre o metabolismo dos BCAAs, sendo eles a valina, leucina e isoleucina, e a severidade de diversos tipos de neoplasias, especialmente a LMA, torna-se crucial estudar a Leucina-tRNA sintetase (LARS) e a Isoleucina-tRNA sintetase (IARS). Este estudo destaca a importância das isoformas mitocondriais LARS2 e IARS2, que apresentaram diferenças significativas na sobrevida global dos pacientes. Alterações no metabolismo mitocondrial podem afetar a dinâmica das células leucêmicas e, consequentemente, o prognóstico da doença, justificando a relevância dessas descobertas. **Conclusão:** Portanto, todos os genes estudados mostraram alguma associação com características clínicas, porém apenas as isoformas mitocondriais tiveram um impacto significativo na sobrevida global das coortes analisadas. Assim, é essencial realizar estudos adicionais sobre esses genes, que desempenham um papel crucial no metabolismo dos BCAAs.

IMPACTO PROGNÓSTICO DO ÍNDICE DE 4 GENES (4-PI) EM PACIENTES BRASILEIROS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: PERSPECTIVAS DE UMA COORTE DA VIDA REAL

ML Salustiano-Bandeira ^{a,b}, AMG Aguiar ^a, CAO Rojas ^b, JL Coelho-Silva ^a, DA Pereira-Martins ^{a,b,c}, EM Rego ^b, AR Lucena-Araújo ^a

^a Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM 31), Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Departamento de Hematologia, Centro de Pesquisa do Câncer Groningen, Centro Médico Universitário Groningen (UCMG), Groningen, Países Baixos

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença clínica e molecularmente heterogênea que requer uma estratificação de risco precisa para alcançar resultados ótimos de tratamento para os pacientes. A classificação de risco do grupo European LeukemiaNet (ELN) tem melhorado significativamente a sobrevida de adultos com LMA, permitindo tratamentos adaptados às mutações específicas dos pacientes. No entanto, uma parcela considerável desses pacientes não responde conforme o esperado, destacando que a classificação do ELN nem sempre reflete adequadamente a heterogeneidade da resposta clínica. Em 2024, Ortiz et al., avaliaram o transcriptoma de pacientes de cinco coortes de pacientes tratados com quimioterapia intensiva, desenvolvendo um índice de prognóstico, chamado de 4-PI, baseado na expressão de 4 genes (CYP2E1, DHCR7, IL2RA e SQLE). **Objetivo:** Neste estudo, buscamos validar esse índice em uma coorte brasileira de pacientes adultos com LMA tratados uniformemente com o regime 3+7. **Métodos:** Em total, 111 pacientes com LMA de novo foram considerados neste estudo. Todos os pacientes foram diagnosticados e tratados em centros de referência em Recife, PE, Brasil (CAAE #47769821.7.0000.5208). O diagnóstico de LMA foi determinado por citomorfologia e estudos genéticos, de acordo com os critérios da OMS. Pacientes com leucemia promielocítica aguda, LMA relacionada à terapia ou com histórico prévio de síndrome mielodisplásica foram excluídos. Os níveis de transcrição dos 4 genes foram quantificados usando RT-qPCR e normalizados com dois genes endógenos (ACTB e HPRT1). **Resultados:** Como primeira análise, os pacientes foram dicotomizados em grupos de baixo e alto 4-PI. A mediana de sobrevivência global de pacientes com alto 4-PI foi inferior ao grupo com baixo 4-PI (4,8 vs. 11 meses, Log-rank p=0,042). Em seguida, dividimos os pacientes em três grupos (baixo, intermediário e alto) de acordo com a proposta original de Ortiz et al. As medianas de sobrevivência global foram de 22,3, 10,7 e 4,8 meses, respectivamente. Embora a comparação global dos três grupos não indicou diferenças (Log-rank p=0,077), a análise de regressão de Cox mostrou que os pacientes com alto 4-PI têm um risco de morte superior ao grupo de baixo 4-PI (HR=2,32, IC95% 1,04 – 5,23,