

^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,

$p=0,043$). Adicionalmente, depois de considerar possíveis variáveis de confusão, como idade, sexo, número de leucócitos e a mutação FLT3-ITD, se mantiveram as diferenças entre os grupos de alto e baixo 4-PI (HR=3,71, IC95% 1,39 – 5,70, $p=0,008$). Posteriormente, observamos que os pacientes com alto índice tiveram uma taxa de remissão hematológica completa inferior comparada com os casos com 4-PI intermediário ou baixo, sendo de 52,1%, 70% e 76,6%, respectivamente ($p=0,042$). Por fim, não observamos nenhum impacto na sobrevida livre de doença. **Discussão e conclusões:** Estes resultados demonstram que o índice prognóstico 4-PI é uma ferramenta simples e efetiva para aprimorar a predição de sobrevivência global em pacientes com LMA, apresentando potencial para refinar a estratificação de risco e o manejo clínico desta doença. A validação do índice em uma coorte de vida real, diferente do trabalho original que trabalhou com pacientes dentro de estudos clínicos controlados, reforça a aplicabilidade e a utilidade clínica do 4-PI em contextos mais amplos e variados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.668>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MEGACARIOBLÁSTICA COM CARIÓTIPO COMPLEXO EM PACIENTE IDOSA

DSC Filho, LQ Marques, JA Gomes, FM Marques, MDS Pastori, KP Melillo, ET Saito, ABD Manduca, FF Camargo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda megacarioblástica (LMA-M7) é uma forma rara de leucemia caracterizada pela proliferação clonal de megacariócitos imaturos. O cariótipo complexo, presente em alguns pacientes, está associado a um prognóstico desfavorável. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de uma paciente idosa com diagnóstico de LMA-M7 com cariótipo complexo, enfatizando a apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e evolução no contexto do serviço público de saúde. **Relato de caso:** Mulher, 67 anos, com histórico de diabetes mellitus e hipertensão arterial, foi admitida no serviço de saúde apresentando fraqueza generalizada que piorou progressivamente nos últimos 15 dias, culminando em dificuldade para deambular. O hemograma inicial revelou pancitopenia. O mielograma mostrou-se hiper celular com 31,2% de células de moderado a grande porte, alta relação núcleo/citoplasma, cromatina frouxa, nucléolo evidente, citoplasma basofílico com “blebs”, e alguns granulares, compatível com leucemia aguda. Cariótipo da medula óssea: 48,XX,del(5)(q11.2q31),add(9)(p24),-11,del(12)(p11.2),-18,+der(19)t(7;19)(?;q13.4), -20,add(21)(p13),+mar1 x 2;+mar2 x 2[20]. Imunofenotipagem: Positivos: CD15, CD33, CD36par, CD41a par (40%), CD61par(45%), CD71+, CD117 par (25%), MPO par (21%) Negativos: CD2, CD3 de superfície, CD3 citoplasmático, CD4, CD5, CD7, CD8, CD11b, CD13 (13%), CD14, CD15, CD19, CD20, CD34, CD64, CD79a citoplasmático, CD123, HLA-DR, Lambda, MPO, TCR gamma-delta, TdT O laudo identificou 46,9% de células blásticas com expressão de antígenos

mieloides. Houve expressão dos antígenos megacariocíticos CD41 e CD61, sem positividade para marcadores associados às linhagens linfoides. A paciente foi submetida a quimioterapia de indução com citarabina e daunorrubicina. No décimo dia após o início do tratamento, a paciente evoluiu com choque séptico refratário e veio a óbito. **Discussão:** A LMA-M7 é uma condição rara e agressiva, frequentemente associada a anomalias citogenéticas complexas. O cariótipo complexo observado nesta paciente está associado a um prognóstico ruim e resposta desfavorável ao tratamento convencional. As comorbidades pré-existentes, como diabetes e hipertensão, podem ter contribuído para a evolução negativa do quadro clínico. Estudos sugerem que pacientes com cariótipos complexos apresentam uma menor taxa de resposta ao tratamento quimioterápico padrão e uma sobrevida global reduzida. **Conclusão:** Este caso ilustra a complexidade e o prognóstico desfavorável da LMA-M7 com cariótipo complexo em pacientes idosos, especialmente no contexto de comorbidades. A rápida progressão para choque séptico refratário após o início do tratamento destaca a necessidade de abordagens terapêuticas menos tóxicas, mais eficazes e personalizadas. A gestão de tais casos no serviço público de saúde requer um esforço multidisciplinar para otimizar os resultados clínicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.669>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM PRESENÇA NECROSE DE MEDULA ÓSSEA AO DIAGNÓSTICO

DSC Filho, LQ Marques, JA Gomes, FM Marques, MDS Pastori, KP Melillo, ET Saito, ABD Manduca, FF Camargo, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de células progenitoras mieloides. As mutações nos genes FLT3 e NPM1 são comuns na LMA e estão associadas a um prognóstico variado. A presença de necrose de medula é uma apresentação rara e associa-se a um desafio diagnóstico e prognóstico. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de um paciente idoso com diagnóstico de LMA com mutações simultâneas de FLT3 e NPM1 e necrose de medula óssea, destacando a apresentação clínica, diagnóstico, tratamento e evolução. **Relato de caso:** O paciente, Sr. M.P.S., de 42 anos, sem antecedentes patológicos relevantes, foi admitido no serviço público de saúde apresentando sintomas de fadiga intensa, dor lombar intensa, refratária a analgesia. O hemograma inicial revelou leucocitose com presença de blastos circulantes, anemia grave e plaquetopenia. O mielograma realizado mostrou os seguintes resultados: uma celularidade não avaliada devido à presença intensa de debris celulares, material róseo e amorfo de permeio e grumos medulares com células degeneradas, sugerindo necrose de medula óssea. A biópsia de medula óssea e a análise de biologia molecular confirmaram a presença de mutações em FLT3 e NPM1. A imunofenotipagem