

RELATO DE CASO: APRESENTAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL ATÍPICA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ASSOCIADA A INVERSÃO DO CROMOSSOMO 16

PM Resende, AC Meireles, EX Souto, GF Perini, D Borri, EDRP Velloso, FA Sousa, LC Bento, E Santos-Junior, NS Bacal

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia mieloide aguda (LMA) é um grupo heterogêneo de neoplasias mieloides caracterizado pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas clonais, resultando em hematopoiese ineficaz e citopenias potencialmente fatais. A inversão do cromossomo 16 [inv(16)] é uma anormalidade citogenética recorrente na LMA e geralmente apresenta-se com medula óssea hiperclular, aumento de blastos mieloides, diferenciação mielomonocítica e presença de eosinófilos anômalos. Este subtipo de LMA apresenta curso clínico favorável e boa resposta ao tratamento quimioterápico, muitas vezes dispensando a necessidade de consolidação com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. **Objetivo:** Descrever apresentação atípica de LMA com inversão do cromossomo 16. **Relato de caso:** Sexo masculino, 34 anos, hipertensão arterial sistêmica controlada há dez anos, em uso de losartana e sem outras comorbidades, havia realizado viagem internacional de 12 horas há um mês. Veio ao pronto atendimento com dispneia progressiva há duas semanas e dor torácica ventilatório-dependente à esquerda. Angiotomografia de tórax: tromboembolismo e infarto pulmonar. Hemograma: Hb 13,7 g/dL, plaquetas 194.000/mm³, leucócitos 2.580/mm³, 679/mm³ neutrófilos, 71/mm³ eosinófilos, 230/mm³ monócitos e 3% de blastos. Mielograma: hipocelularidade das séries granulocítica e megacariocítica, 6% de mieloblastos. Imunofenotipagem: 5,1% de blastos mieloides positivos para CD13, CD15 (parcialmente expresso), CD33, CD34, CD38 (fraca expressão), CD117 e HLA-DR. Biópsia de medula óssea: hipocelularidade com hiperplasia eritroide relativa, leve atipia megacariocítica e 10% de mieloblastos. Avaliação citogenética com técnica de FISH: rearranjo atípico do gene MYH11::CBFB em 9% dos núcleos analisados. Cariótipo: inversão pericêntrica do cromossomo 16 em 5 das 20 metáfases avaliadas, sem outras alterações. Painel molecular NGS da medula óssea confirmou a presença da fusão gênica CBFB::MYH11. Reanálise citomorfológica e imunofenotípica demonstrou respectivamente presença de raros eosinófilos anômalos na medula óssea e expressão de CD2 nas células blásticas. Desta forma, iniciou-se tratamento para LMA de risco favorável com quimioterapia, incluindo daunorrubicina, citarabina e gemtuzumab ozogamicina. **Discussão:** A apresentação clínica e laboratorial deste caso foi bastante atípica, marcada respectivamente por tromboembolismo pulmonar, neutropenia isolada, baixa porcentagem de blastos, ausência de diferenciação mielomonocítica na medula óssea o que dificultou o diagnóstico inicialmente e que foi esclarecido através da análise genética. De acordo com a classificação OMS 2022, a presença de inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22), detectada por técnicas de citogenética e biologia molecular, faz diagnóstico de LMA com fusão CBFB::

MYH11, mesmo com contagem de blastos inferior a 20% no sangue periférico ou na medula óssea. **Conclusão:** Este caso ilustra a complexidade do diagnóstico de LMA, destacando a importância da investigação detalhada e a integração das técnicas laboratoriais como citomorfológica, imunofenotipagem por citometria de fluxo, análise citogenética e molecular além da interpretação cuidadosa destes achados especialmente em pacientes com apresentações atípicas. O diagnóstico precoce e preciso são essenciais para a guiar o tratamento e melhorar o prognóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.674>

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM APRESENTAÇÃO MORFOLÓGICA SIMULANDO LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

MRF Dória, V Weihermann, JGF Dias, RDF Farias, JVR Oliveira, IQ Matos, EA Junior, CR Filadelfo, CW Erthal, VA Silva

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

Introdução: O diagnóstico da leucemia mieloide aguda (LMA) usualmente começa através da avaliação da morfologia. Classicamente, os mieloblastos são células de grande tamanho, com elevada relação núcleo-citoplasmática, cromatina frouxa e presença de nucléolos proeminentes. O citoplasma é escasso, mas costuma mostrar a presença de grânulos, e por vezes, podem ser vistos os característicos “bastonetes de Auer”. A avaliação morfológica, entretanto, nem sempre é tão clara, e pode representar um desafio diagnóstico. Dessa maneira, trazemos para discussão o caso de um paciente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), com apresentação morfológica atípica. **Relato de caso:** Paciente diabético e coronariopata, de 75 anos, com diagnóstico há quatro anos de neoplasia mielodisplásica com excesso de blastos tipo 1, de risco intermediário (IPSS risco intermediário 1), com deleção do 20q em cariótipo. Desde o diagnóstico vinha se mantendo em tratamento ambulatorial com eritropoetina, sem necessidade transfusional ou infecções recorrentes. Em maio de 2024, contudo, evolui, em hemograma de rotina, com surgimento de linfocitose persistente em sangue periférico (leucócitos 10.000/mm³, sendo 7.300/mm³ linfócitos). O esfregaço de sangue periférico revelou 60% de células de médio tamanho, alta relação núcleo-citoplasma, poucos grânulos finos, com cromatina nuclear anormal (áreas escuras de cromatina separadas por zonas claras) e nucléolos imperceptíveis, levantando a hipótese de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). A imunofenotipagem de sangue periférico, contudo, evidenciou 58,3% de células da amostra demonstrando positividade significativa para: CD4+/ CD5/ CD7 +++/ CD11b +/ CD13 ++/ CD15 +, par/ CD33 ++/ CD34/ CD38 ++, heterogêneo/ CD45 +/ CD117/ CD200 +. A pesquisa do CD2/ CD3 citop/ CD8/ CD10/ CD14/ CD15/ CD19/ CD20/ CD22/ CD23/ CD56/ CD64/ CD79a citop/ CD79b/ HLA-DR/ IgM citop/ IREM-2/ Kappa/ Lambda/ Mieloperoxidase citop/ TdT resultou negativa. O resultado, portanto, é compatível com Leucemia Mieloide Aguda. Em

avaliação medular foi confirmado o diagnóstico de LMA. Devido à idade e às comorbidades importantes, o paciente foi considerado inelegível à quimioterapia intensa. **Discussão:** Sabidamente, a progressão para LMA é um decurso natural de parte dos casos de neoplasias mielodisplásicas. No entanto, a apresentação morfológica desse caso de LMA simulou LLC, condições malignas com diferenças exuberantes no tratamento e no prognóstico. A aglomeração anormal da cromatina em mieloblastos foi descrita em apenas três estudos até o momento, e parece estar relacionada à disgranulopoiese, tal qual como em nosso paciente, que apresentava diagnóstico prévio de neoplasia mielodisplásica. **Conclusão:** O presente caso ilustra a dificuldade que a avaliação morfológica das LMAs pode trazer, especialmente no contexto de uma neoplasia mielodisplásica prévia. Nesse sentido, a identificação fenotípica destas células por citometria de fluxo apresenta uma estratégia fundamental para o diagnóstico correto e tratamento apropriado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.675>

ANÁLISE DA TRISSOMIA 8 NA LMA TEM UM PERFIL DE MUTAÇÕES PATOGENÉTICAS EM REGULADORES EPIGENÉTICOS CORRELACIONADOS COM VIAS DO CICLO CELULAR E ADESÃO

J Maues, B Kosa, C Svidnicki, H Filho, F Niemann, A Duarte, I Toni, P Campos, SO Saad

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

Objetivo: A trissomia isolada (TI) na leucemia mieloide aguda (LMA) é a presença de uma cópia extra de um cromossomo específico em células leucêmicas, sem outras alterações citogenéticas significativas que impacta na patogênese e prognóstico desse subgrupo de LMA. Esse estudo aplicou comparações genômicas e análises de expressão gênica para identificar oncogenes envolvidos na progressão da LMA. **Métodos:** Analisamos as genômicas de 14 pacientes brasileiros com LMA de novo com as trissomias: 8, 9, 10, 13, 14, 21 e 22, de um total de 19 pacientes seguidos no Hemocentro da Unicamp entre 2011 a 2022. As mutações foram identificadas com um painel NGS de 40 genes. Os resultados foram analisados com bioinformática, incluindo filtros de variantes missense e preditores de patogenicidade. As variantes foram analisadas com oncoplot e comparadas com genômicas obtidas do cBioportal (OSHU-Database), sendo 78 citogeneticamente normais (CN) e 27 de TI. Ainda, foram usadas 97 amostras de RNA-SEQ (87 CN e 10 somente trissomia +8, T8). Dada a alta prevalência de T8 neste estudo, o edgeR foi usado para estimar a expressão diferencial (ED): $\text{Log}_2 \text{Fold-Change} = (\text{TI}/\text{CN}) - > 1$; $\text{Pvalue} < 5\%$. Foram obtidos genes com aumento de expressão, cuja função foi analisada com GSEA. RT-PCR validou os principais genes. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e todos os pacientes assinaram o TCLE. **Resultados:** Os pacientes com TI tinham idade mediana

de 54 anos, com NPM1 e FLT3-ITD não mutados. Dentre eles, 14 (73%) receberam terapia de indução e 6 (31%) Allo SCT. A remissão ocorreu em 10 (31%) pacientes e a mediana da SG foi de 6 meses. Mutações patogênicas em reguladores epigenéticos DNMT3A (43%), ASXL1 (29%), IDH2 (21%), IDH1 (14%) e TET2 (7%) foram encontradas em 10 (71%) pacientes. Essas alterações foram frequentes na database, com 62% de ocorrência. Mutações de coocorrência ($\text{VAF} > 0,3$) foram frequentes na T8 para os genes DNMT3A, KRAS, FLT3, NPM1, SRSF2 e ASXL1. A análise da ED apontou 180 genes com aumento de expressão e 176 com diminuição. Apenas os genes com aumento de expressão foram validados: RAD21, $\text{FC} = 1.22$; MCM4, $\text{FC} = 1.14$; CDH1, $\text{FC} = 2.64$; LAMC1, $\text{FC} = 2.25$; FN1, $\text{FC} = 1.97$; $\text{P} < 0.05$. Os resultados com GSEA mostram que o RAD21 e MCM4 podem interagir durante a replicação do DNA no ciclo celular. Os genes de adesão celular LAMC1, FN1 e CDH1 potencializam uma interação isolada na progressão da doença, importantes para migração células leucêmicas com o microambiente tumoral. **Discussão:** Pacientes com trissomia 8 apresentam um prognóstico ruim, frequentemente exibindo uma resposta mista ao tratamento, com poucos alcançando remissão e geralmente apresentando uma reduzida sobrevida global. Mutações em genes reguladores epigenéticos são condutores e impactam na progressão da doença, principalmente em pacientes mais idosos. A coocorrência dessas mutações sugere uma interação complexa que pode influenciar o prognóstico. Além disso, a análise da expressão de oncogenes como RAD21 e MCM4, relacionados à replicação do DNA, e genes de adesão celular como LAMC1, FN1 e CDH1, podem desempenhar papéis críticos na progressão da LMA com trissomia 8, sendo alvos importantes para estudos de intervenções terapêuticas. **Conclusão:** Este estudo fornece informações valiosas das características genômicas e moleculares da LMA com trissomia 8, enfatizando a necessidade de abordagens personalizadas e a importância de explorar novos alvos terapêuticos para melhorar os resultados clínicos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.676>

EXPRESSÃO DO SQLE COMO MARCADOR PROGNÓSTICO E POTENCIAL ALVO PARA SENSIBILIZAÇÃO À CITARABINA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

BA Santos-Ormrod^a, ML Salustiano-Bandeira^{a,b}, CA Ortiz-Rojas^a, A Moreira-Aguiar^b, JL Coelho-Silva^b, DA Pereira-Martins^c, AR Lucena-Araújo^b, EM Rego^a

^a 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

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