

NEOPLASIA MIELOIDE/LINFOIDE COM EOSINOFILIA E REARRANJO DO PDGFRB

V Weihermann, JVMF Junior, AE Kayano, EDRP Veloso, V Rocha

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

Introdução: A síndrome hipereosinofílica (SHE) é uma condição incomum e que pode ser um desafio diagnóstico ao se investigar sua causa. Dentro das SHE, as neoplasias mielóides e linfóides com eosinofilia (NMLEo) constituem um grupo de doenças ainda mais raras. Nelas, alterações genéticas recorrentes são encontradas, entre elas, o rearranjo do PDGFRB. **Relato de caso:** Paciente masculino, 29 anos, previamente hígido, iniciou um quadro de emagrecimento e astenia, evoluindo com febre, sudorese noturna e esplenomegalia. No mês seguinte, apresentou dor torácica precordial, taquicardia e edema em membros inferiores, o que motivou sua ida a um serviço de saúde. Nesse momento, foi identificada anemia, plaquetopenia, leucocitose e eosinofilia grave (7 mil). Além disso, foi solicitado um ECG (ínfra de V4-V6 e inversão da onda T) e uma dosagem de troponina (elevada). Devido a esses achados, o paciente foi referenciado para avaliação em nosso serviço. Na avaliação cardiológica, foi realizada uma ressonância magnética, a qual evidenciou achados clássicos de SHE: trombo apical e endomiocardiopatia. Na avaliação hematológica, em lâmina de sangue periférico, foi observada série branca com desvio até promielócitos, além de eosinófilos com falhas de granulação. Foi, então, realizada avaliação medular, confirmando-se um aumento do número de eosinófilos (21%), além de displasia eosinofílica. Na avaliação molecular, a pesquisa das seguintes alterações mostrou-se negativa: BCR ABL p210 e p190, FIP1L1-PDGFRa, c-Kit, FLT3, JAK2 V617F. O cariótipo e o FISH, entretanto, revelaram a causa da SHE: foi visualizada uma translocação entre os braços longo do cromossomo 5 e o braço curto do cromossomo 9 e um material adicional no braço longo do cromossomo 14. O estudo foi confirmado por FISH, sonda break apart, que mostrou o rearranjo do gene PDGFRB em 86% dos núcleos analisados. O paciente, em seguida, foi submetido a um painel mieloide capaz de estudar 40 genes em DNA e 27 genes de fusão em RNA, incluindo o PDGFRB, o qual, entretanto, não foi capaz de encontrar o gene parceiro do rearranjo. Do ponto de vista de tratamento, foi iniciado imatinib 100 mg/dia. Com isso, em menos de três meses, houve resolução das citopenias e da eosinofilia, com melhora da esplenomegalia e das manifestações cardíacas. **Discussão:** Do ponto de vista genético, o rearranjo do PDGFRB, localizado no cromossomo 5q33, foi descrita pela primeira vez como consequência da t(5;12). Posteriormente, contudo, foram caracterizadas várias outras translocações, sendo mais de quarenta genes parceiros descritos, todos formando proteínas de fusão do tipo tirosina quinases com atividade enzimática constitutiva. Voltando ao caso do nosso paciente, uma possibilidade para a t(5;9) identificada é o rearranjo KANK1/PDGFRB, que é o único já descrito em literatura nessa doença envolvendo as mesmas regiões cromossômicas identificadas em nosso paciente. Porém, chama a atenção que essa alteração foi identificada em apenas um paciente com NMLEo até o momento, e

em sua apresentação, ele tinha trombocitose, ao contrário de nosso paciente. **Conclusão:** Em um grupo de doenças raras, trazemos um caso com apresentação clínica clássica de NMLEo, porém com uma alteração genética rara, e pouco descrita na literatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.813>

MUTAÇÃO E459K E A REFRATARIEDADE AO TRATAMENTO COM IMATINIBE E NILOTINIBE NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

IA Martins, AK Lucano, AM Pinheiro, BM Ghiotto, JPF Rosmaninho, TADS Marcos, GMM Pascoal, JR Assis, AFC Vecina, MG Cliquet

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia decorrente da expansão clonal de stem-cells da linhagem mieloide. É caracterizada pela expressão do cromossomo Philadelphia, decorrente da translocação entre o braço longo do cromossomo 9 e braço longo do cromossomo 22. Essa alteração origina o oncogene BCR-ABL, que apresenta atividade tirosina-quinase aumentada, responsável pelo padrão proliferativo excessivo das células na LMC, logo, a supressão dessa proteína é o objetivo principal do tratamento. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LMC e mutação do ABL “E459K” que confere resistência ao tratamento, discutindo a terapêutica adotada para o caso. **Material e métodos:** Estudo descritivo baseado no prontuário do paciente. **Relato de caso:** Homem de 49 anos, apresentava, desde setembro de 2017, emagrecimento de 20 kg e esplenomegalia. Durante a investigação laboratorial, foi evidenciada leucocitose com desvio à esquerda e, pelo cariótipo, a presença do cromossomo Philadelphia, iniciando tratamento com Imatinibe 400 mg/dia. Após 3 meses, não apresentou resposta hematológica satisfatória e BCR/ABL de 94%, sem falha de adesão e com pesquisa de mutação do BCR/ABL negativa. Com isso, foi optado por alterar a medicação para Nilotinibe 400 mg de 12/12h. O paciente seguiu em acompanhamento, apresentando resposta molecular maior (RMM), mas, após 5 anos de uso, tornou-se novamente refratário, com BCR/ABL de 72,6%, configurando alto risco de transformação para Leucemia Aguda. Foi aventada a hipótese de mutação resistente à medicação, sendo encontrada a mutação E459K, que confere resistência ao tratamento com Imatinibe e provavelmente ao Nilotinibe. Com isso, iniciou novo tratamento, desta vez com o Ponatinibe 45 mg/dia. O paciente segue em acompanhamento, com resposta hematológica completa e redução do BCR/ABL para 33,5% após 1 mês e 12,2% após 2 meses de tratamento. **Discussão:** Os inibidores de tirosina-quinase possuem como principal representante o Imatinibe, que atua inibindo o domínio ABL da proteína BCR-ABL1. A resistência a esse medicamento pode ocorrer em até 30% dos pacientes que os usam como primeira linha terapêutica. No caso, a refratariedade foi constatada após 3 meses de terapêutica adequada. Fez-se necessária, então, a mudança para Nilotinibe e, com isso, o paciente apresentou RMM por 5 anos, até que tornou-se

refratário novamente. Para avaliação da resistência, foi solicitado cariótipo para avaliação de evolução clonal e a pesquisa de mutações genéticas de ponto no gene BCR-ABL. Esta foi confirmada pela presença de mutação na porção E459K, localizada no Activation-loop (A-loop) do domínio quinase da proteína ABL, o que dificulta a ligação do Imatinibe ao sítio catalítico e mantém a proteína ativada e em seu estado oncogênico. O mesmo mecanismo provavelmente ocorre para o Nilotinibe. O Ponatinibe, por sua vez, tem demonstrado eficácia contra mutações que afetam o A-loop, sendo assim a nova droga de escolha. **Conclusão:** Dessa forma, devido a possibilidade de resistência ao tratamento de primeira linha e também de segunda linha, temos a necessidade de opções como o Ponatinibe para o tratamento desses pacientes. Cabe ainda ressaltar a necessidade de novas drogas que consigam superar a possível resistência ao tratamento da LMC.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.814>

IMMUNOLOGICAL PROFILES OF CYTOTOXIC CELLS IS ASSOCIATED WITH TREATMENT-FREE REMISSION IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

LS Binelli ^{a,b}, LC Palma ^a, CAB Garcia ^{a,b}, LO Marani ^{a,b}, M Medeiros ^{a,b}, AG Carvalho ^{a,b}, PS Scheuchner ^a, JLS Schiavinato ^a, PMM Garibaldi ^a, RS Welner ^c, FA Castro ^d, KBB Pagnano ^e, LL Figueiredo-Pontes ^{a,b}

^a Hematology, Hemotherapy and Cell Therapy Division, Department of Medical Imaging, Hematology, and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States

^d Department of Clinical Analysis, Toxicology and Food Sciences, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^e Hematology and Hemotherapy Center, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) who achieve sustained deep molecular response (DMR) to Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) are eligible for treatment discontinuation, but only 50% of those achieve long-term treatment-free remission (TFR). Current biomarkers that predict resistance to TKIs as well as loss of the molecular response after TKI interruption have not been defined. We hypothesized that antitumoral immunity mediated by Natural Killer (NK) and T cells may contribute to TFR success and result in distinct responses during treatment and after discontinuation. NK and T cells

phenotype were correlated with BCR::ABL1 kinetics and TFR success in a cohort of CML Brazilian patients included in the DES-CML study (Study of treatment discontinuation in CML treated at the Unified Health System), multicenter, prospective, open-label, single-arm, phase 2, non-randomized, ongoing trial, with current data from two Brazilian centers. Using flow cytometry, we evaluated frequency, subtypes, maturation, and receptors expression of NK and T cells from diagnosis to TKI discontinuation. Peripheral blood samples from 20 healthy controls and 68 CML patients were analyzed at different time points: 14 diagnosis (DX), 13 Imatinib failure (F), 7 major molecular response (MMR), 9 DMR, 20 TFR and 5 TFR loss (TFRL). Patients in discontinuation cohort had TKI dose reduced to 50% for 6 months before total suspension. NK cell subtypes were defined as secretory (CD56^{bright}CD16⁻) or cytotoxic (CD56^{dim}CD16⁺). We assessed NK maturation markers (CD57 and NKp80), activation (NKG2D, NKp46, DNAM-1), and inhibition receptors (KIR2DL1, TIGIT, NKG2A). PD-1 checkpoint inhibitor was assessed in CD8 T cells. The frequencies of cytotoxic ($p < 0.05$) and mature (CD57⁺ and NKp80 $p < 0.05$) NK cells as well as NKG2D and DNAM-1 ($p < 0.05$) were lower in the DX, F, and TFRL groups as compared to patients under TKI treatment with DMR, TFR, and healthy individuals. Patients in TFR exhibited a distinct immune profile from TFRL patients that were not influenced by gender, TKI drug, ELTS or SOKAL score. TFR patients presented higher frequency of cytotoxic ($p < 0.05$) and mature (CD57⁺ $p < 0.05$) NK cells, and also NKG2D, DNAM-1, NKp46 ($p < 0.05$) compared with TFRL. Frequency of PD-1 ($p < 0.05$) in T cells was decreased in TFR. At the TKI dose reduction timepoint, TFRL patients already had decreased frequency of cytotoxic ($p < 0.05$) and mature (CD57⁺ $p < 0.05$) NK cells as well as of the activating receptor NKG2D ($p < 0.05$) compared with TFR cases. Conversely, T-cell PD-1 ($p < 0.05$) expression was higher in TFRL than in TFR patients at the dose reduction point. In conclusion, our study indicates that impaired NK cell function and PD-1 T-cell inhibition are major contributors to molecular responses in CML. Patients with sustained TFR exhibit higher frequencies of cytotoxic, mature and activated NK cells, along with lower PD-1 expression in T cells. These profile contrasts with patients who have persistent disease or lose molecular response post-treatment suspension, who demonstrate impaired NK cell function and increased PD-1 expression. Monitoring parameters such as mature NK content and activating receptors, particularly NKG2D, and PD-1 expression during the de-escalation phase of TKI potentially predicts TFR relapse and can be useful for decision-making in TKI interruption.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.815>

GENE AND METABOLITE SIGNATURES IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PROGRESSION: IMPLICATIONS FOR THERAPEUTIC RESISTANCE AND BIOMARKER DISCOVERY

FC Almeida ^a, RL Simões ^a, MG Berzoti-Coelho ^a, L Ambrosio ^a, LFP Chaim ^a, LL Figueiredo-Pontes ^b, CA Sorigi ^c, LH Faccioli ^a, TM Malta ^a, FA Castro ^a