

EICOSANOIDS AS HALLMARKS OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PROGRESSION AND RESISTANCE TO TKI

FC Almeida^a, MG Berzoti-Coelho^a, MC Cacemiro^a, VL Bassan^a, GD Barretto^a, LC Palma^b, LL Figueiredo-Pontes^b, CA Sorgi^c, LG Gardinassi^d, FA Castro^c

^a Departamento de Análises Clínicas, Toxicologia e Ciência dos Alimentos. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Imagiologia Médica, Hematologia e Oncologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Departamento de Biociências e Tecnologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brazil

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a Ph-positive myeloproliferative neoplasm giving rise to BCR-ABL1 oncogene. Usually, the disease is diagnosed in the chronic phase (CML-CP) with uncontrolled clonal expansion and high white blood cell count. Without therapy intervention, CML progress to advanced phases (accelerated and blastic phases; CML-AP). The Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) are the first-line therapeutic approach for CML. TKI targets the BCR-ABL tyrosine kinase activity and restrain the disease. The knowledge about the mechanisms involved in disease progression and resistance to TKI, beyond BCR-ABL1, is limited. The relation among TKI treatment, disease progression and eicosanoids pattern in CML is unknown. **Subjects and methods:** Lipid mediators were quantified in healthy individuals (Controls; n = 9) as well as in CML patients in CP (n = 10), CML-AP (n = 13) and CML patients in molecular remission post-TKI therapy (RM; n = 6) using Liquid Chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS). Mass spectral data were acquired with negative electrospray ionization. ProteinWizard was used to convert files to be used in bioinformatic subsequent analysis. Mummichog software was used for metabolic pathway enrichment analysis. Heatmaps were generated with the R package gplots and hierarchical clustering was performed with the R package amap with Spearman distance method and ward linkage algorithm. Volcano and bubble plots were obtained with the package ggplot2. **Results:** We described the metabolomic profiles of CML in different phases and post-TKI therapy. The metabolic patterns were able to distinguish the CML patients in different phases and resistant to TKI. The metabolomic results suggested an association between reprogramming in lipid metabolism and CML progression and resistance to TKI therapy. CML patients showed to be a lower producer of some eicosanoids compared to controls. Interestingly, AP-CML produced less 12-HETE and EPA than CP-CML patients. CML patients in molecular remission produced more EPA in comparison with each other group. **Conclusion:** Taken together,

the results established the eicosanoid profile of CML patients who progress to advanced phases and fail to respond to TKI.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.402>

SÍNDROME INFLAMATÓRIA SISTÊMICA RELACIONADA AO USO DE NILOTIBE: RELATO DE CASO

LFB Botelho^a, KJS Andrade^a, FVCA Henrique^b

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa rara associada a uma anormalidade citogenética específica, conhecida como cromossomo Philadelphia. O advento dos inibidores da tirosina quinase (ITQ) revolucionou o tratamento destes pacientes no alcance de remissões citogenéticas e moleculares duráveis e melhora substancialmente da sobrevida na maioria dos pacientes. O nilotinibe é um ITQ de segunda geração compondo a segunda linha de tratamento com boa eficácia, mas não isento de toxicidade. **Objetivo:** Relatar a persistência do uso de nilotinibe diante das manifestações sistêmicas relacionadas ao seu uso em um paciente com LMC. **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso, descritivo e qualitativo, realizado através de consulta em prontuário de um paciente no ambulatório de um serviço em hematologia de João Pessoa (PB). **Relato de caso:** Homem de 51 anos, assintomático, encaminhado ao ambulatório de hematologia para avaliação de leucocitose persistente. Em janeiro de 2016, os resultados confirmaram o diagnóstico de LMC, fase crônica, iniciando uso de imatinibe 400mg/dia. Após 3 meses, houve resposta subótima, aferida por BCR/ABL em sangue periférico, e decidiu-se a troca por nilotinibe 400 mg 2x dia. Em 30 dias, houve o aparecimento de lesões eritematosas difusas, em placas e pruriginosas, principalmente em troncos e membros superiores, que regrediram após uso de prednisona e retornavam após suspensão dela. Em dezembro de 2017, já em remissão molecular (RM) maior, o paciente apresentou febre, leucocitose, elevação de marcadores inflamatórios e recrudescência das lesões cutâneas. Um ecocardiograma transtorácico sugeriu vegetação em valva mitral com hemoculturas negativas. Após antibioticoterapia por 6 semanas e reintrodução do corticoide, já assintomático, o mesmo exame apontou inalteração da lesão valvar. Em sequência, uma PET-TC afastou atividade inflamatória ou infecciosa na valva, e foi decidido manter o ITQ em associação a prednisona, em dias alternados, por imaginar se tratar de síndrome inflamatória sistêmica relacionada ao Imatinibe. O paciente manteve-se assintomático, seguindo em acompanhamento clínico e laboratorial a cada 3 meses em RM 4,5. **Discussão:** Os ITQs são drogas promissoras no tratamento da LMC com a maioria dos pacientes atingindo RM maior em uso dessas drogas. A maioria dos efeitos adversos são manejáveis. No caso descrito, atribuiu-se o quadro sistêmico de febre, leucocitose e elevação de provas de atividade inflamatória ao ITQ, uma vez que não houve mudança na imagem de