

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^b Programa de Terapia Celular e Gênica, Coordenação de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^c Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1287, Gustave Roussy, Université Paris-Cité, Villejuif, France

^d Gustave Roussy, Unité mixte de recherche 1287, Villejuif, France

^e Université Paris-Cité, Unité mixte de recherche 1287, Paris, France

^f Vice-Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas (VPPCB), Fundação Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil

^g Université Paris-Saclay, Unité mixte de recherche 1287, Gustave Roussy, Villejuif, France

Introdução: As Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) são caracterizadas por mutações *driver* nos genes JAK2, CALR ou MPL que levam à ativação constitutiva do eixo receptor de citocina JAK/STAT e mieloproliferação. A ocorrência de mutações somáticas, perda de heterozigosidade e/ou deleções no gene TP53 está associada a um maior risco de transformação para Leucemia Mieloide Aguda. Os mecanismos celulares e moleculares associados às mutações em TP53 e transformação leucêmica de NMP CALR -mutadas são pouco conhecidos. Nesse trabalho, usamos modelos de células tronco de pluripotência induzida (iPSC) para estudar a cooperação entre as mutações em CALR e TP53 nas NMPs. **Métodos:** Linhagens de iPSC de um indivíduo saudável (CALR^{wt}) e de um paciente com NMP (CALR^{del52}) foram editadas em TP53 usando CRISPR/Cas9. Para o exon 5 que foi clonado em um vetor expressando Cas9 e o marcador GFP. Para knock-in (KI) da mutação R175H, foi utilizado complexo RNP e plasmídeo com sequência doadora e marcador mCherry. Os clones foram triados por PCR e digestão enzimática e a edição foi analisada por sequenciamento. Para avaliar uma possível edição inespecífica, seis regiões potencialmente reconhecidas pelo sgRNA foram sequenciadas. Para verificar a expressão gênica das mutações geradas, o cDNA de TP53 (exons 4-7) foi sequenciado. Para avaliar a função de p53, as iPSCs foram tratadas com nutlina e a expressão da proteína foi analisada por Western Blot e a expressão dos genes alvo por qPCR. Para estudar o impacto das mutações na hematopoiese, foi realizada a diferenciação *in vitro*, seguida de análise das células hematopoiéticas por citometria de fluxo. Os progenitores hematopoiéticos obtidos foram avaliados em ensaio clonogênico e em cultura líquida, com análise das células hematopoiéticas após 7 dias por imunofenotipagem. **Resultados:** A partir de iPSC CALR^{wt} e CALR^{del52} foram gerados clones com mutações *in-frame* ou *frameshift* em TP53 e clones CALR^{del52} TP53 R175H. Mutações *in-frame* e R175H estavam presentes em cDNA, enquanto as mutações *frameshift* não foram expressas. Modelos iPSC TP53^{wt} tratados com nutlina mostraram estabilização e fosforilação de p53 e aumento na expressão dos genes alvo. No entanto, a função de p53 foi inibida em iPSCs TP53 -editadas. Inesperadamente, a proteína p53 não foi expressa em células com TP53 R175H resultando em um KO completo. Com relação à hematopoiese,

a mutação em CALR^{del52} acarretou o aumento de progenitores megacariocíticos, independentemente da edição de TP53. Nos ensaios clonogênicos, a edição de TP53 foi associada a um maior número de colônias mieloides no contexto CALR^{wt}. Já nas iPSC CALR^{del52}, p53KO levou ao aumento do número de colônias mieloides com presença de colônias CFU-GEMM e aumento do tamanho de colônias megacariocíticas. Além disso, em CALR^{del52}/TP53 -editadas houve maior número de precursores megacariocíticos em cultura líquida, na ausência de trombopoetina. **Conclusão:** A cooperação das mutações CALR^{del52} e TP53 induz a amplificação de progenitores hematopoiéticos imaturos e potencializa a megacariopoiese. A modulação dos efeitos hematopoiéticos está inversamente correlacionada com o grau de inativação do TP53 no contexto CALR^{del52}, com ausência completa de p53 exibindo o fenótipo mais marcado. No geral, nosso trabalho mostrou que a perda da função do p53 contribui para a desregulação da hematopoiese imatura.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.844>

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL DIAGNOSTICADA APÓS ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS ISQUÊMICOS RECORRENTES EM PACIENTE IDOSO

LDS Silva ^{a,b}, JMC Silva ^{a,b}, OM Rodrigues ^{a,b},
AC Nascimento ^{a,b}, POC Terra ^{a,b}

^a Universidade Federal de Uberlândia (UFU),
Uberlândia, MG, Brasil

^b Hospital de Clínicas, Universidade Federal de
Uberlândia (UFU), Uberlândia, MG, Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente com acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVCI) recorrentes, acompanhado de um infarto agudo do miocárdio (IAM), que levou ao diagnóstico de trombocitemia essencial (TE) em um paciente idoso previamente hígido. **Relato de caso:** Paciente de 83 anos que, desde janeiro de 2024, apresentou seis AVCIs e um IAM ao longo de seis meses. Esses eventos resultaram em perda transitória e reversível de déficits motores, exceto no último, cujos sintomas começaram ao acordar, quando o paciente apresentou disartria, hemiparesia à direita, desvio de rima labial para a esquerda e ataxia. Em junho de 2024 na última internação, foi feita ressonância magnética de crânio, que revelou lesões restringindo a difusão, sugestivas de isquemia aguda em diversos territórios vasculares do hemisfério cerebral direito e cerebelar direito, além de várias glioses espalhadas pelos hemisférios cerebrais, sugestivas de infartos prévios. Ao hemograma: Hb 11,7 g/dL, leucometria 11,44/mm³ e plaquetas 1365 mil/mm³, com trombocitose confirmada em lâmina e leve poiquilocitose. Pesquisa de mutação JAK2 negativa e biópsia de medula óssea com celularidade aumentada para a idade (em torno de 65%), relação mielóide/eritroide 3:1, megacariócitos aumentados ora hiper ora hipolobulados, formando grupamentos, sugestivo de neoplasia mieloproliferativa, compatível com o diagnóstico de TE. Foram descartadas outras causas de AVCI, como cardioembolia e aterosclerose. Paciente recebeu alta mantendo os sintomas descritos, com

tratamento de citorredução com hidroxiuréia. **Discussão:** A TE é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (MPN) caracterizada pela proliferação clonal de megacariócitos na medula óssea, resultando em uma produção excessiva de plaquetas no sangue periférico. Sua incidência é de 2,5 casos/ 100.000 habitantes por ano e é uma causa rara de AVCI. Segundo revisão sistemática e meta-análise, a recorrência de AVCI ocorre principalmente quando a etiologia é aterosclerose de grandes vasos ou cardioembolia; sendo que tabagismo, hipertensão, diabetes mellitus, fibrilação atrial, ataque isquêmico transitório prévio e AVCI grave anterior foram fatores de risco independentes para recorrência. Em relação aos fatores descritos anteriormente, este paciente apresentou AVCI previamente. Clinicamente, os pacientes com TE podem ser assintomáticos ou apresentar sintomas decorrentes de complicações trombóticas e hemorrágicas. Até metade dos casos são descobertos acidentalmente, quando a trombocitose é identificada em um hemograma realizado por outros motivos. Diagnosticar TE envolve a exclusão de outras causas de trombocitose secundária e é feito com base em critérios diagnósticos da Organização Mundial de Saúde, que incluem plaquetose persistente, mutações genéticas, características histológicas da medula óssea e a ausência de outras neoplasias mieloproliferativas ou causas reacionais. O tratamento tem o objetivo de minimizar o risco de complicações trombóticas e hemorrágicas. **Conclusão:** Este relato de caso descreve um diagnóstico de TE após episódios recorrentes de AVCI e um IAM em paciente com plaquetose acima de 1000 mil/mm³. Nota-se a importância da investigação clínica de plaquetose em pacientes com eventos trombóticos, uma vez que a identificação precoce de DMN e o manejo adequado são cruciais para prevenir novas complicações trombóticas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.845>

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ASSOCIADA A LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM FASE INICIAL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

CCCE Silva, GLP Silva, LFD Couto, PB Maia, AR Silva, AC Ferreira, ERS Ferreira, MCS Oliveira, VCP Carvalho, JBJ Neto

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: A associação entre leucemia e lúpus eritematoso sistêmico (LES) é incomum e complexa. Quando ocorre, é frequentemente secundária ao tratamento imunossupressor, sendo raro nos primeiros meses de diagnóstico e tratamento do LES. A fisiopatologia comum às duas doenças pode envolver resposta imune alterada e o próprio efeito dos imunossupressores nas células neoplásicas. Além disso, sintomas como artralgia e rash, leucopenia e trombocitopenia, podem se sobrepor, dificultando ainda mais o diagnóstico diferencial. O diagnóstico definitivo exige abordagem multimodal com hematoscopia, mielograma, biópsia de medula óssea (MO), imunofenotipagem e análise molecular para distinguir

leucemias secundárias da evolução do LES. O tratamento deve combinar terapias antileucêmicas e de controle do LES, usando quimioterapia, corticoterapia, imunoterapia e, em casos de Cromossomo Filadélfia positivo, terapias-alvo como Imatinibe, para otimizar a sobrevida e minimizar complicações. **Objetivos:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico precoce de leucemia mieloide crônica associada ao LES. **Apresentação do caso:** Paciente masculino, 23 anos, sem comorbidades, apresentou febre intermitente (39°C), esplenomegalia maciça, anemia, trombocitopenia, sudorese noturna e astenia. Após 1 mês, evoluiu com derrame pericárdico, artralgia, uveíte bilateral, miosite inflamatória (creatina quinase de 3500 U/L) e perda ponderal de 20kg neste período. A biópsia de MO revelou hiperproliferação das diferentes linhagens, com padrão policlonal e imunofenotipagem sem evidências de neoplasia. Solicitado painel com autoanticorpos que evidenciou FAN pontilhado fino (1:320) e anti-DNA positivo, preenchendo critérios diagnósticos para LES, sendo iniciado tratamento com prednisona e hidroxiquina. Após 8 meses, houve surgimento de placas eritematosas descamativas e leucocitose com desvio escalonado. A dosagem de BCR-ABL positiva levou ao diagnóstico de leucemia mieloide crônica. Iniciou Imatinibe (400 mg/dia), com importante melhora clínica. No momento, segue esse tratamento em regime ambulatorial. **Discussão:** A leucemia associada ao LES é rara e frequentemente relacionada a imunossupressores, como azatioprina e ciclofosfamida, leucopenias e síndromes mielodisplásicas. No caso relatado, a sobreposição de sintomas e a biópsia inicial da MO dificultaram a detecção precoce da malignidade. Foi a persistência da esplenomegalia e a piora progressiva da leucocitose com desvio escalonado que motivaram a dosagem do BCR-ABL. O tratamento com Imatinibe promoveu melhora clínica e remissão dos sintomas cardinais. **Conclusão:** O caso descrito acima destaca a complexidade do diagnóstico e manejo da leucemia associada ao LES, reforçando a necessidade de vigilância clínica e rastreio adequado quando suspeitado. A interseção entre as doenças é incomum e de difícil detecção precoce pela sobreposição de sintomas. O surgimento de novos sinais e sintomas foi o gatilho para os métodos genéticos, os quais por sua vez foram fundamentais para o diagnóstico e a instituição de tratamento apropriado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.846>

DESAFIOS NA CONCLUSÃO DIAGNÓSTICA DE DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER: RELATO DE CASO

AC Meireles, WK Pereira, PM Resende, BFC Galvão, RS Kojima, LF Honorato, JD Rocha, N Hamerschlak

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

Introdução: A doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma histiocitose rara caracterizada por infiltrado de histiócitos xantomatosos em múltiplos órgãos, frequentemente associada a mutações no gene BRAF V600E. Sua apresentação clínica é