

abnormalities, or progression to advanced phases. This resistance presents a major challenge, requiring tailored strategies and close molecular monitoring. **Objectives:** To identify the key mechanisms driving TKI resistance in high-risk CML; to review current and emerging therapeutic strategies, including second- and third- generation TKIs and allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT); and to assess the role of predictive models in guiding personalized treatment and anticipating therapeutic failure. **Material and methods:** This systematic review was conducted following PRISMA guidelines. A comprehensive PubMed search was performed using the terms “chronic myeloid leukemia,” “TKI resistance,” “high-risk CML,” “BCR-ABL1 mutations,” and related MeSH terms. Articles published between 2009 and 2025 were considered. Inclusion criteria comprised studies addressing TKI resistance mechanisms, therapeutic strategies in high-risk CML, and predictive modeling. After screening titles, abstracts, and full texts, 28 studies were included. These encompassed clinical trials (including Phase 1/2), reviews, retrospective analyses, population- based data, registry studies, and research on predictive tools. **Discussion and conclusion:** The review confirms that BCR-ABL1 kinase domain mutations—particularly T315I—are central to TKI resistance, significantly limiting the efficacy of first- and second-generation TKIs. Additionally, baseline or emerging cytogenetic abnormalities (e.g., +8, i(17q), or complex karyotypes) are predictive of poor prognosis and disease progression. Second-generation TKIs (dasatinib, nilotinib, bosutinib) improve responses in patients with suboptimal outcomes on imatinib, while third-generation agents such as ponatinib and olverembatinib (HQP1351) demonstrate efficacy against T315I-mutated disease. Olverembatinib, in particular, shows high rates of major molecular response in Phase 1/2 trials with manageable toxicity. Allo-HCT remains the only curative option for patients with multiple TKI failures or advanced disease, with improved transplant outcomes observed in the TKI era. Patients in blast phase benefit from intensive regimens combining TKIs with chemotherapy. Finally, emerging predictive models—such as molecular response kinetics, BCR-ABL1 halving time, and artificial intelligence-based algorithms—offer promise in anticipating resistance and enabling early therapeutic intervention. TKI resistance in high-risk CML is multifactorial and continues to present a major clinical challenge. Mutational burden, cytogenetic complexity, and suboptimal molecular responses remain key determinants of poor outcome. Newer TKIs like olverembatinib and tailored use of allo-HCT have expanded the therapeutic arsenal. Incorporating predictive tools and risk stratification models into clinical practice may allow for earlier intervention and truly personalized therapy. Improving outcomes in this population demands a dynamic, molecularly guided approach.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104372>

ID - 2586

NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA CRÔNICA DE CÉLULAS NATURAL KILLERS: UM DIAGNÓSTICO RARO EM PACIENTE IDOSO

DADS Silva, RN Lopes, SF Lodi, VS Lorencini, DT Barreiros, LDA Barbosa

Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim, Cachoeiro de Itapemirim, ES, Brasil

Introdução: A neoplasia linfoproliferativa crônica de células natural killer (CLPD-NK) é uma desordem hematológica rara, caracterizada pela proliferação persistente e clonal de células NK no sangue periférico, geralmente com curso indolente. Representa uma pequena fração das leucemias de grandes linfócitos granulares, sendo mais prevalente em adultos de meia-idade a idosos. O diagnóstico baseia-se na detecção de linfocitose persistente com imunofenótipo característico, frequentemente identificado por citometria de fluxo. Embora muitos pacientes sejam assintomáticos, manifestações como anemia e neutropenia podem ocorrer, especialmente em indivíduos com comorbidades associadas. Este relato descreve o caso de um paciente idoso com anemia grave e linfocitose persistente, cujo diagnóstico de CLPD-NK foi confirmado por imunofenotipagem, ressaltando a relevância da investigação minuciosa em casos de citopenias inexplicadas. **Descrição do caso:** Trata-se de um paciente do sexo masculino, 88 anos, hipertenso, portador de fibrilação atrial de tempo indeterminado, diabético tipo 2 não insulínica, ex tabagista e com história prévia de angioplastia coronariana, apresentando astenia há cerca de 02 meses, com piora progressiva para deambular, cansaço extremo e taquicardia, sendo evidenciado em exames laboratoriais anemia grave normocítica normocrômica (hemoglobina 5,8 g/dL), leucócitos normais com linfocitose absoluta ($4.037/\text{mm}^3$), plaquetas aumentadas ($455.000/\text{mm}^3$) e alteração de função renal (creatinina 3,6 mg/dL, ureia 204 mg/dL). Sem relato de sangramentos prévios ou demais alterações a serem correlacionadas. Realizado propedêutica para investigação da anemia hipoproliferativa sem alterações, sendo procedido com análise de sangue periférico por meio da imunofenotipagem para leucemia, com identificação de 56,7% de células linfóides CD2+ (forte), CD7+ (fraco), CD8+ (fraco), CD45 (forte), CD16+ (moderado), HLA-DR+(moderado), negativas para CD3, cCD3, CD1a, CD4, CD5, CD10, CD25, CD30, CD56, CD57, TCR alfa-beta e TCR gama-delta, TRBC1, ndTDT, com imunofenótipo sugestivo de células NK, ou seja, diagnóstico de Neoplasia Linfoproliferativa Crônica de Células NK. Devido à anemia refratária com necessidade transfusional, o paciente será submetido a tratamento quimioterápico. **Conclusão:** O caso exemplifica características clínicas e laboratoriais típicas da neoplasia linfoproliferativa crônica de células NK, destacando-se pela

anemia grave associada à linfocitose persistente e pelo perfil imunofenotípico característico. Conforme a literatura, o quadro evoluiu de forma indolente em paciente idoso, sem evidências de infecção pelo vírus Epstein-Barr ou sinais de agressividade clínica, reforçando a natureza crônica e muitas vezes assintomática da doença. A avaliação criteriosa e o emprego da imunofenotipagem foram essenciais para a raridade diagnóstica, sublinhando a importância de investigação em pacientes com citopenias inexplicadas para garantir diagnóstico precoce e direcionamento terapêutico adequado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104373>

ID - 2482

PAPEL DA LINFOCITOSE MONOCLONAL DE CÉLULAS B NO DESENVOLVIMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

I de Melo e Costa ^a, A MONTEIRO Tarragô ^b, J Fernandes Paes ^c

^a Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (PPGH-UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A linfocitose monoclonal de células B (LMB) é uma condição hematológica que se caracteriza pela presença de uma população clonal de células B no sangue periférico, com contagem menor que 5×10^9 e sem alterações extramedulares. Apesar de não se caracterizar como uma neoplasia hematológica maligna, a LMB pode apresentar semelhanças fenotípicas com a Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), podendo coexpressar os imunofenótipos CD5+, CD19+, CD20+ e CD23+. A LMB pode ser classificada pelo imunofenótipo (LMB semelhante à LLC, LMB não semelhante à LLC e LMB atípica) e pelo tamanho do clone: LMB de baixa contagem (LC), caracterizada pela contagem inferior a $0,5 \times 10^9$ /L de células B clonais e LMB de alta contagem (HC), com concentração $\geq 0,5 \times 10^9$ /L de células B clonais, que pode representar risco de progressão para a LLC. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é avaliar o papel da linfocitose monoclonal de células B no desenvolvimento da Leucemia Linfocítica Crônica. **Material e métodos:** Para conduzir esta revisão de literatura foram realizadas buscas em bases de dados como PubMed, SciELO e Google Acadêmico, abrangendo publicações do período de 2015-2025 utilizando os descritores MeSH (Medical Subject Headings) "lymphocytosis", "B-cell", "Chronic lymphocytic leukemia", "monoclonal", "development", "progression", "disease progression" e operadores Booleanos. De 71 artigos identificados, 8 cumpriram os critérios de inclusão. Foram excluídos estudos fora do escopo temporal (2015-2025), estudos que não abordam a linfocitose monoclonal de células B, artigos sem acesso ao texto completo e estudos que não apresentam o papel da LMB no desenvolvimento da LLC. **Discussão e conclusão:** A linfocitose monoclonal de

células B, destacando a HC-LMB, pode ser considerada um estágio pré-clínico que precede a LLC, especialmente em pacientes com variantes genéticas nas células B clonais. Algumas características das células tumorais que estão associadas a progressão para LLC incluem aumento da contagem total de linfócitos no sangue e um estado de hipermutação somática (SHM) não mutado do gene IGHV. Adicionalmente, a exaustão funcional das células T CD8+ reduz a eficácia da resposta imune antitumoral, favorecendo a proliferação de células B malignas. Um estudo recente avaliou 371 indivíduos com HC-LMB e observou que pacientes com variantes genéticas têm risco significativamente maior de progressão em comparação aos que não apresentam lesões (37% x 10% em 10 anos). Estudos demonstram que a LMB de alta contagem é precursora da LLC, necessitando de tratamento numa taxa anual de 1% a 5%, sendo a progressão de LC-LMB para LLC quase inexistente. Ademais, há risco aumentado de tumores sólidos, resposta imune humoral reduzida a vacinações e risco aumentado de hospitalização devido a infecções. Um estudo de triagem com 10.139 indivíduos, dos quais 1.712 tinham LMB evidenciou um risco de malignidade linfóide 4,3 vezes maior na LC-LMB vs risco de 75 vezes maior na HC-LMB. Portanto, a linfocitose monoclonal de células B representa um estágio pré-clínico de grande importância no desenvolvimento da Leucemia Linfocítica Crônica, sendo fundamental a distinção entre HC-LMB e LC-LMB devido as probabilidades diferentes de progressão para LLC. Além disso, a presença de mutações genéticas nas células B clonais e características como ausência de mutação do gene IGHV, aumento do número total de linfócitos e exaustão funcional das células T CD8+ representam fatores que contribuem para a transformação maligna da LMB.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104374>

ID - 2528

PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA/LINFOMA ASSOCIADOS AO VÍRUS HTLV NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE NA DÉCADA DE 2012 A 2022

NS Sampaio, YdS Silva, PhDc da Silva, RMA Rodrigues, JJV Junior, ICR Diogo, EB Riscarolli, LN Veloso, KG Frigotto, VRGdA Valviesse

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1), identificado pela primeira vez no Japão em 1980, foi o primeiro retrovírus reconhecido como causador de doenças em humanos. Estudos indicam que sua circulação pode remontar a milhares de anos, e, atualmente, estima-se que milhões de pessoas estejam infectadas no mundo. Embora cerca de 90% dos portadores permaneçam assintomáticos durante toda a vida, a infecção pode evoluir para doenças graves e de alta letalidade, como a leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), que corresponde a aproximadamente 3–5% dos casos. No Brasil, apesar do caráter endêmico do HTLV-1, a ATLL é raramente diagnosticada, provavelmente por subnotificação e