

^a Laboratório de Hematologia e Células-Tronco, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, Brazil

^b Flow Diagnósticos, São Paulo, Brazil

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a hematologic malignancy marked by genomic instability and substantial clinical heterogeneity. Although genetic and epigenetic alterations have been linked to disease progression, the precise molecular mechanisms driving these processes remain poorly understood. Given the critical role of cell cycle regulation and genome maintenance in cancer biology, kinases involved in these pathways are of particular interest. One such kinase, PKMYT1, is known to regulate cell cycle checkpoints and preserve genomic integrity. Notably, PKMYT1 overexpression has been associated with aggressive clinical behavior and poor prognosis in several solid tumors, including triple-negative breast and prostate cancers. Despite this, the role of PKMYT1 in CLL has not yet been systematically explored. **Objectives:** This study aimed to investigate PKMYT1 expression in CLL patient samples and its association with cytogenetic abnormalities, clinical features, and overall survival. We further evaluated the functional relevance of PKMYT1 as a potential therapeutic target in CLL cells.

Material and methods: PKMYT1 expression was quantified by RT-qPCR in peripheral blood samples from 55 CLL patients and 10 healthy donors. Cytogenetic abnormalities were assessed by G-banding. Public RNA-seq data from 1,148 CLL patients (via cBioPortal) were used for differential expression analysis, pathway enrichment (DAVID, GSEA), and survival modeling. Functional validation was performed in the MEC1 CLL cell line using the selective PKMYT1 inhibitor GSK-1520489A. **Results:** Importantly, elevated PKMYT1 expression was significantly associated with high-risk cytogenetic features, including complex karyotypes, and increased leukocyte counts, highlighting its potential link to disease aggressiveness. Transcriptomic analysis revealed that PKMYT1-high cases were enriched for pathways involved in DNA repair, chromatin remodeling, and mitotic control—key processes underlying genomic instability and malignant progression. Interestingly, although PKMYT1 overexpression was linked to aggressive molecular features, low PKMYT1 expression was paradoxically associated with significantly shorter overall survival, suggesting a complex and possibly context-dependent role in CLL pathobiology. Furthermore, pharmacological inhibition of PKMYT1 in MEC1 cells led to a marked reduction in cell viability, reinforcing its functional importance in CLL cell survival and underscoring its potential as a therapeutic target. **Discussion and conclusion:** Our findings identify PKMYT1 as a novel biomarker of genomic instability and disease outcome in CLL. The dual prognostic implications and functional significance of PKMYT1 expression support its potential as a valuable therapeutic target, particularly in high-risk CLL subsets. **Funding:** Supported by the University of Brasília (UnB), Flow Diagnósticos, and CNPq.

ID - 2933

REGIÃO VARIÁVEL DA CADEIA PESADA DE IMUNOGLOBULINA E ALTERAÇÕES EM TP53 NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: IMPLICAÇÕES PARA A TERAPIA PERSONALIZADA

DEL Laborda ^a, EA Dutra ^a, ADD Martinez ^a, JF Paes ^{a,b}

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

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

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia linfoproliferativa caracterizada pelo acúmulo de linfócitos maduros no sangue periférico e por um curso clínico não linear em sua sintomatologia. O uso de biomarcadores moleculares, como o status mutacional da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV) e alterações genéticas no gene supressor tumoral TP53, surgiram como ferramenta úteis para a estratificação prognóstica e individualização terapêutica na prática hematológica. **Objetivos:** Avaliar o uso do IGHV e das alterações no gene TP53 na predição da história natural da leucemia linfocítica crônica e seu impacto na seleção de abordagens terapêuticas personalizadas. **Material e métodos:** O levantamento das informações relevantes para o presente estudo baseou-se em busca nas bases de dados PubMed e Web of Science utilizando descritores e termos *Medical Subject Headings descriptors*. Foram incluídos estudos observacionais e clínicos publicados entre 2015 e 2025 que envolvessem análises da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina e do TP53 em coortes de pacientes com leucemia linfocítica crônica. Foram excluídas revisões, artigos duplicados, relatos incompletos e estudos fora do escopo desta revisão. **Discussão e conclusão:** Em uma coorte de pacientes com LLC de diferentes nacionalidades identificados nesses estudos, 57,1% dos que apresentavam mutações na região variável da cadeia pesada de imunoglobulina exibiram um curso clínico indolente e foram elegíveis para vigilância ativa, enquanto o status não mutado nessa região esteve associado à progressão precoce da doença. Alterações no gene supressor tumoral TP53, detectadas em 3,2% dos pacientes, correlacionaram-se com resistência à quimioimunoterapia convencionais no tratamento de LLC como fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe e apresentaram redução da sobrevida global. Em relação ao uso de quimioimunoterápicos entre os pacientes refratários tanto aos inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK) quanto aos inibidores de BCL-2, as terapias subsequentes mais frequentemente utilizadas foram inibidores não covalentes da tirosina quinase de Bruton (34,5%), combinação concomitante de inibidor da tirosina quinase de Bruton e inibidor de BCL-2 (27,6%), terapia com células T receptoras de antígeno quimérico (CAR-T) direcionada ao CD19 (24,1%) e inibidores da fosfatidilinositol 3-

quinase (PI3K) (20,7%). Em pacientes de risco intermediário a alto recebendo tratamento de primeira linha, a monoterapia com inibidor da tirosina quinase de Bruton, a combinação do inibidor de BCL-2 venetoclax com o anticorpo monoclonal anti-CD20 obinutuzumabe e os regimes de duração fixa combinando inibidor da tirosina quinase de Bruton e venetoclax alcançaram remissões duráveis de até dez anos, aproximadamente seis anos e cinco anos e meio, respectivamente. A região variável da cadeia pesada de imunoglobulina e o biomarcador p53 podem servir como ferramentas valiosas para a estratificação de risco, e tomada de decisões terapêuticas e o prognóstico na leucemia linfóide crônica. Esses achados ressaltam a necessidade de estudos adicionais para incorporar sistematicamente esses marcadores aos fluxos diagnósticos e ao planejamento terapêutico em hematologia, visando melhorar a qualidade de vida do paciente bem como auxiliar na obtenção da sobrevida global.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104378>

ID - 2649

RELATO DE CASO: LEUCEMIA DE GRANDES LINFÓCITOS GRANULARES COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIA HEMOLÍTICA GRAVE COM ESPLENOMEGALIA

YEM Junqueira, IF Benedito, KMN Rolindo, MLPV Moraes, EAPO Haddad, SdN Taveira, ALT Oliveira, CHdS Almeida

Hospital Militar de Área de São Paulo (HMASP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia de grandes linfócitos granulares (large granular lymphocyte - LGL) é uma neoplasia linfoproliferativa rara, crônica e normalmente indolente, caracterizada por expansão clonal de linfócitos T citotóxicos ou células natural killer maduras no sangue periférico. Seu quadro clínico envolve múltiplas manifestações hematológicas e autoimunes, sendo a esplenomegalia presente em cerca de 30% dos casos. A heterogeneidade clínica da leucemia LGL e a sobreposição com condições autoimunes, impõem desafios para seu diagnóstico. Este relato demonstra os impasses do diagnóstico desta patologia em paciente com esplenomegalia associada a pancitopenia e hemólise grave. **Descrição do caso:** Mulher, 76 anos, com histórico de hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica e insuficiência cardíaca, procurou hospital por astenia e inapetência, apresentando anemia macrocítica grave (Hb 4,9 g/dL), associada a leucopenia e plaquetopenia, com elevação importante de DHL e bilirrubina indireta. Apresentava icterícia e esplenomegalia volumosa já conhecida há cinco anos, mas nunca investigada. Considerou-se hipótese de anemia hemolítica autoimune na admissão e foi iniciado corticoide empiricamente, junto a suplementação de ácido fólico e vitamina B12, enquanto aguardava exames de investigação diagnóstica, porém sem resposta clínica. Posteriormente, exames mostraram reticulocitopenia e testes imuno-hematológicos sem alterações, sendo suspensa a corticoterapia. Recebeu suporte transfusional de hemácias, mas sempre com baixo rendimento.

Referia histórico de artrite reumatoide e uso de metotrexato, porém descartado este diagnóstico durante a internação quando investigado, bem como outras causas secundárias. Realizada biópsia medular óssea que sugeriu neoplasia mieloproliferativa crônica com fibrose medular grau 2. Diante da dependência transfusional e do alto risco clínico, realizou-se esplenectomia, sem achados de malignidade no antomopatológico. Evoluiu com melhora clínica e resolução da pancitopenia. Em seguimento ambulatorial evoluiu com linfocitose progressiva e hematoscopia evidenciando linfócitos grandes e com granulação citoplasmática. A imunofenotipagem de sangue periférico mostrou 12,13% de linfócitos T maduros monoclonais CD8 positivos. **Conclusão:** O caso ilustra a complexidade diagnóstica da leucemia LGL em paciente com esplenomegalia volumosa que cursou com anemia hemolítica grave e necessidade de intervenção terapêutica imediata. A leucopenia inicial impediu a detecção das células com morfologia típica na hematoscopia, dificultando a suspeita diagnóstica. Embora a esplenectomia não seja terapia de primeira linha, neste caso foi essencial para a recuperação clínica da paciente e descartar doenças primárias do baço, pois há pelo menos cinco anos a esplenomegalia já era conhecida e teve evolução gradual até cursar com anemia hemolítica sintomática e necessidade de intervenção cirúrgica com alto risco. O caso mostra a importância da investigação precoce de esplenomegalia e de considerar doenças hematológicas raras entre as possibilidades diagnósticas. A leucemia LGL-T costuma ter progressão lenta e prognóstico favorável quando tratada em tempo adequado, prevenindo riscos e complicações como os descritos neste caso.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104379>

ID - 162

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE DADOS ESTATÍSTICOS DA LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

LP Marchelli

Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfóide crônica (LLC) é a neoplasia hematológica mais comum em adultos no mundo ocidental, caracterizada pela proliferação e acúmulo de linfócitos B maduros na medula óssea, sangue periférico e tecidos linfóides. A LLC apresenta incidência crescente com a idade, sendo rara em indivíduos abaixo de 40 anos e mais prevalente em homens do que em mulheres. Estudos epidemiológicos destacam variações geográficas significativas, com maior ocorrência na Europa e América do Norte em comparação com países asiáticos. Apesar dos avanços terapêuticos, a LLC permanece incurável na maioria dos casos, com sobrevida variável conforme estágio e marcadores prognósticos. Esta revisão sistemática buscou consolidar dados estatísticos sobre incidência, prevalência, mortalidade e fatores associados ao prognóstico da LLC. **Objetivos:** O objetivo deste estudo é foi compilar e analisar dados epidemiológicos e estatísticos da LLC, incluindo taxas de incidência, prevalência,