

Introdução: A LMC é neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela translocação recíproca t(9;22)(q34;q11), que resulta na formação do oncogene BCR::ABL1, também encontrado, embora com menor frequência, em pacientes com leucemia linfoblástica ou mieloide aguda (LLA e LMA). Essa fusão possui atividade tirosinoquinase desregulada, o que pode resultar na proliferação exacerbada e bloqueio da diferenciação celular. O tratamento consiste no uso de inibidores da tirosinoquinase (ITK), entretanto alguns pacientes desenvolvem resistência à medicação e a presença de variantes no domínio quinase do BCR::ABL1 podem estar relacionadas à resistência ao tratamento. **Objetivos:** Foi realizado um estudo retrospectivo entre fevereiro/2024 e agosto/2025 em pacientes do Grupo Fleury diagnosticados com LMC e LLA que apresentaram falha terapêutica. **Material e métodos:** Foram extraídos RNA a partir de sangue periférico (84%) ou medula óssea (16%). 57% das amostras pertenciam a pacientes do sexo masculino e 43% do feminino com a mediana de idade de 53 anos (34 – 64). O RNA extraído foi processado pela técnica RT-PCR quantitativo, seguido do sequenciamento de Sanger do domínio tirosinoquinase (p190 e p210) para identificação de variantes. **Discussão e conclusão:** Houve concordância com a literatura em relação aos dados encontrados, entretanto, como aprimoramento deste estudo, a coleta de dados será ampliada e futuramente esses dados serão incorporados no desenvolvimento de um banco de variantes. Dessa forma, esses achados serão valiosos para aprimorar os exames realizados nos pacientes do Grupo Fleury. Foram identificadas mutações no BCR::ABL1 em 13% dos pacientes. Dos pacientes analisados, 10% apresentam uma única variante e em 3% foram observados duas ou mais variantes. Em concordância com a literatura, a variante p.(T315I) foi a mais prevalente (5% dos casos), sendo reconhecida por sua associação à resistência a diversos ITK. A p.(Phe317Ile) é uma mutação classificada como provavelmente oncogênica em casos de LMC e foi observada em 4% dos pacientes. Outras variantes como p.(Glu255Leu), p.(Gly250Glu), p.(Phe359Val), p.(Ile418Val), p.(Glu459Lys), p.(His396Arg), p.(Met472Ile) e p.(Glu355Val) foram identificadas em menor frequência e também estão associadas a resistência e falha terapêutica. Além disso, 2% dos pacientes apresentaram variantes que ainda possuem significado clínico incerto. Os dados obtidos neste estudo estão de acordo com outros previamente publicados, portanto, o sequenciamento de Sanger ainda se mostra uma valiosa metodologia para auxiliar na conduta terapêutica. Entretanto, há que se apontar que esse método permite a identificação de variantes com frequência alélica igual ao superior a 20%. Além disso, para realizar a análise da mutação em BCR::ABL1 é necessário, no caso da p210, é necessário > 0,08% de transcritos e para p190, >0,7, ou seja, durante o uso de ITK pode haver dificuldade de detecção por valores baixos de rearranjo. Além disso, outros fatores biológicos também podem induzir resistência ao tratamento.

Referências:

1. Al Hamad M. Contribution of BCR-ABL molecular variants and leukemic stem cells in response and resistance to tyrosine kinase inhibitors: a review. *F1000Res*. 2021;10:1288. doi:10.12688/f1000research.73583.1.

2. Azam M, Seeliger MA, Gray NS, Kuriyan J, Daley GQ. Activation of tyrosine kinases by mutation of the gatekeeper threonine. *Nat Struct Mol Biol*. 2008;15:1109-18. doi:10.1038/nsmb.1486.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104396>

ID - 996

ANÁLISE RETROSPECTIVA DE TROMBOSES EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS NEGATIVAS PARA O GENE BCR::ABL1: DADOS DE UM CENTRO BRASILEIRO DE REFERÊNCIA

JPL Silva

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas (NMPs) constituem um grupo heterogêneo de doenças clonais caracterizadas pela proliferação descontrolada de células hematopoiéticas diferenciadas. Mutações nos genes JAK2, CALR e MPL desempenham um papel fundamental na patogênese da mieloproliferação e de suas consequências. Características clínicas, como a significativa predisposição à trombose, destacam a importância de um monitoramento clínico rigoroso, uma vez que os eventos trombóticos arteriais e venosos representam importantes causas de morbidade e mortalidade. Estudos epidemiológicos em pacientes com NMP no Brasil são escassos, o que ressalta a necessidade urgente de avanços na caracterização e compreensão dos mecanismos vasculares, celulares e moleculares envolvidos na patogênese da trombose. **Objetivos:** Caracterizar as trombozes arteriais e venosas em pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMPs) acompanhados em um único centro terciário de tratamento no Brasil. **Material e métodos:** Este estudo observacional e retrospectivo foi realizado em um único centro de referência para o tratamento de pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMPs). Foram analisados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais de 231 pacientes diagnosticados com policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP). O objetivo do estudo foi caracterizar a natureza dos eventos trombóticos, determinar os territórios vasculares mais frequentemente acometidos e identificar os fatores de risco cardiovascular e mutações iniciadoras mais prevalentes. **Resultados:** Dos 231 participantes, 79 foram diagnosticados com policitemia vera (PV), 76 com trombocitemia essencial (TE) e 76 com mielofibrose primária (MFP). Os grupos estavam uniformemente distribuídos, e a idade mediana foi de 67 anos (amplitude: 16 a 92 anos; p = 0,0366). Um total de 154 pacientes (58%) era do sexo feminino, e 154 pacientes (68%) apresentavam a mutação JAK2V617F. As trombozes arteriais foram as intercorrências mais frequentes em todos os grupos, sendo o acidente vascular cerebral isquêmico e o infarto agudo do miocárdio os eventos clínicos mais comuns antes ou no momento do diagnóstico da NMP. A hipertensão arterial

sistêmica e a dislipidemia foram os fatores de risco cardiovascular mais frequentemente observados. Neste estudo, a mutação JAK2V617F, a mutação CALR e a leucocitose $>10 \times 10^3/\text{mm}^3$ não estiveram associadas a um aumento no risco de trombose. No entanto, a mutação JAK2V617F esteve significativamente associada à leucocitose $>10 \times 10^3/\text{mm}^3$ ($p = 0,02$). O risco relativo de trombose no grupo com MFP pré-fibrótica e mutação JAK2V617F foi 2,1 vezes maior do que no grupo com TE. O risco relativo de trombose em pacientes com MFP pré-fibrótica foi 91 vezes maior do que no grupo com MFP fibrótica. **Discussão e conclusão:** Os dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais dos participantes deste estudo clínico são consistentes com os achados da literatura. Surpreendentemente, nesta coorte, a mutação JAK2V617F não esteve associada à trombose, reforçando a etiologia multifatorial das trombooses. Dois achados relevantes e previamente pouco explorados são destacados: a alta prevalência de eventos arteriais, que exige estratégias agressivas de prevenção primária e a necessidade de estratificar o risco trombótico e monitorar os fatores de risco cardiovascular não apenas em pacientes com PV e TE mas também em indivíduos com MFP pré-fibrótica, que frequentemente são estratificados apenas com base no risco de evolução clonal.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104397>

ID - 2715

APLASIA MEDULAR COMO COMPLICAÇÃO RARA DO USO DE IMATINIBE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA – RELATO DE CASO

FDGdL Filho, AEFdR Freitas, LGB Romão, AHA Resende, WdS Rocha

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica causada pela translocação do cromossomo Philadelphia ($t(9;22)$), que resulta no gene de fusão BCR-ABL. A proteína quinase produzida por este gene estimula a proliferação descontrolada das células da linhagem mieloide, principalmente. O Imatinibe, um inibidor de tirosina quinase, revolucionou o tratamento da LMC ao bloquear a ação dessa proteína. Entretanto, apesar de sua eficácia, a terapia pode levar a citopenias e, em casos raríssimos, à falência medular, um evento adverso de extrema relevância clínica. **Descrição do caso:** Este relato traz o caso de um paciente homem, 65 anos, diagnosticado com LMC em fevereiro/2025, após investigar perda de peso involuntária ao longo de 12 meses, associada à febre intermitente, esplenomegalia e hemograma com anemia normocítica-normocrômica com anisocitose, leucocitose expressiva com desvio escalonado à esquerda, como apresentado: hemoglobina 9,4; leucócitos 166.800, diferencial com promielócitos 3%, mielócitos 19%, metamielócitos 9%, bastões 11%, segmentados 45%; plaquetas 510.000. Durante a investigação confirmatória, evidenciou-se a presença do cromossomo Philadelphia em cariótipo 46, XY, $t(9;22)$

($q34;q11.2$)[20] obtido da medula óssea, além da detecção quantitativa positiva para o gene BCR-ABL ao método RT-PCR. Após o início da terapia com Imatinibe 400 mg/dia em março/2025, a leucocitose regrediu rapidamente. Até que em junho/2025 o paciente evoluiu com síndrome edemigênica e pancitopenia alarmante em uso do fármaco, sendo internado e realizada biópsia de medula óssea que revelou hipocelularidade global difusa com cerca de 10% de tecido hematopoiético, com maturação preservada e sem elementos estranhos. A aplasia medular grave relacionada ao uso de Imatinibe é uma complicação rara e incomum. O tratamento foi imediatamente suspenso, e medidas de suporte foram implementadas, incluindo transfusões de hemácias e plaquetas. Após 21 dias de suporte, a medula óssea iniciou um processo de recuperação e o Imatinibe foi reintroduzido em julho/2027 em dose reduzida e administração em dias alternados. O paciente foi encaminhado ao Transplante de Medula Óssea (TMO). **Conclusão:** O caso reportado realça uma complicação rara, mas potencialmente fatal, da terapia com Imatinibe. Embora citopenias sejam eventos comuns e esperados, a aplasia medular completa é um desfecho atípico. A reversibilidade do quadro após a suspensão do medicamento reforça a importância da monitorização hematológica rigorosa em pacientes sob tratamento. O pronto reconhecimento e manejo dessa complicação são cruciais para a sobrevivência do paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104398>

ID - 3178

APLASIA MEDULAR SECUNDÁRIA AO USO DE DASATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

LKN Canuto, EQ Crusoé, AdGT Mello, AG Sabarin, GA Oliveira, KCR da Mata, RCdA Matos, SN Freitas, JFS do Carmo, RS de Brito

Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada pela presença da proteína de fusão BCR-ABL1. O tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITKs) alterou significativamente o curso natural da doença e melhorou os desfechos clínicos, sendo o imatinibe (1ª geração) a terapia de primeira linha. O dasatinibe, um ITK de 2ª geração, é comumente utilizado em casos de resistência ou intolerância ao imatinibe. Embora, em geral, seja bem tolerado, efeitos adversos hematológicos graves, como a aplasia medular, são raros e pouco descritos na literatura. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, 35 anos, foi diagnosticado com leucemia mieloide crônica (LMC) em fase crônica no ano de 2014, apresentando leucocitose significativa ao diagnóstico. Iniciou tratamento com imatinibe 400 mg/dia, com obtenção de resposta molecular maior durante os dois primeiros anos. No entanto, abandonou o seguimento e permaneceu um ano sem uso da medicação.