

ID - 2024

INFLUÊNCIA DAS VARIANTES NO ASXL1 E TET2 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA RESISTENTE AO TRATAMENTO COM INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

VC da Costa ^a, JF Paes ^b, JEdA Rocha ^b,
TC dos Santos ^c, AJM da Silva ^a, NP Garcia ^c,
RO dos Santos ^c, LP de Souza Mourão ^d,
AM Tarragô ^{a,b}, GAV da Silva ^a

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

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

^c Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^d Escola Superior de Ciências da Saúde (ESA), Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal de células-tronco, caracterizada por uma assinatura genética adquirida, o cromossomo Filadélfia, originado por uma translocação t(9;22)(q34;q11.2). Evidências sugerem que anormalidades epigenéticas estão associadas à resistência aos inibidores de tirosina quinase (ITQ). Cerca de 30% dos pacientes que não respondem ao tratamento são negativos para variantes no gene BCR::ABL1, o que sugere a participação de outras vias moleculares na resistência aos ITQ. Variantes em genes que participam da regulação epigenética podem exercer influência na via de modificação epigenética, desempenhando influência na resposta ao tratamento. **Objetivos:** Analisar estudos sobre o papel da epigenética e do inibidor de tirosina quinase (ITQ) em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. **Material e métodos:** O estudo caracteriza-se como uma revisão da literatura científica, utilizou-se o “PubMed”, “Google Acadêmico” e “SciELO” como bases de dados, consultando-se artigos publicados entre 2015 e 2025. Foram utilizados os seguintes descritores: “Leucemia Mieloide crônica”, “Inibidores de tirosina quinase”, “Epigenética” e “Resistência a ITQ”. Inclui-se estudos originais experimentais em inglês. Foram desconsiderados relatos de caso e opinião de especialistas. **Discussão e conclusão:** Foram revisados 35 artigos, dos quais 23 foram excluídos e 12 foram incluídos, os quais destacam a presença de variantes em genes modificadores epigenéticos, associadas à resistência ao tratamento. Apesar dos inibidores apresentarem uma boa resposta ao tratamento, variantes nos genes ASXL1 e TET2 foram observadas ao diagnóstico e persistiram durante o tratamento, demonstrando um impacto significativo na resistência e progressão. No gene ASXL1, as variantes c.1900_1922del (p.E635Rfs*15), c.3868_3869insT (p.A1290fs), c.2383_2384insG (Ser795CysfsTer5), c.1934dup (p.Gly646TrpfsTer12), c.2634_2647del (p.Ser878ArgfsTer11), c.2317G>T (p.Glu773Ter), c.2929C>T (p.Gln977Ter),

c.1900_1922del (p.Glu635ArgfsTer15), c.2388G>A (p.Trp796Ter), c.1773C>G (p.Tyr591Ter), c.2077C>T (p.Arg693Ter), c.2324T>G (p.Leu775Ter), c.1888_1910del (p.630_637del), c.C1773G (p.Y591X) foram identificadas no éxon 12 e c.3759T>C (p.Ser1253=) no éxon 13 de pacientes com pior resposta ou falha durante o uso de ITK. A VAF dessas alterações genéticas variou de 5,0% a 46,6%, demonstrando o relevante impacto desses achados genéticos nas populações estudadas. Em TET2, c.2604T>G (p.F868L), c.5602C>G (p.His1868Asp), c.2298del (p.Asn766LysfsTer47), c.2435del (p.lle812LysfsTer12), c.1576C>T (p.Gln526Ter), c.3100C>T (p.Gln1034Ter), c.3845G>A (p.Gly1282Asp), c.5162T>G (p.Leu1721Trp) e c.5284A>T (p.lle1762Leu) foram as mais frequentemente encontradas nessas populações e apresentaram uma VAF de 5,9% a 48,0%, apresentando-se como entraves ao tratamento com ITK. Esses resultados sugerem que o perfil mutacional de pacientes com LMC é diverso, todavia, pode ajudar no melhor entendimento e estabelecimento do prognóstico da doença. Os inibidores da tirosina quinase transformaram o tratamento da LMC, proporcionando qualidade de vida e esperança a milhares de pacientes. todavia, a cura definitiva ainda não é uma realidade para a maioria. logo, é necessário explorar novas abordagens terapêuticas além do alvo molecular clássico. Assim, alterações epigenéticas, cada vez mais reconhecidas como peças-chave no desenvolvimento e na progressão da LMC, surgem como caminhos promissores a serem explorados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104428>

ID - 2417

INTERSECÇÕES ENTRE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E COVID-19: DESFECHOS CLÍNICO-LABORATORIAIS EM TRÊS PACIENTES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

DR dos Santos, GdS Santos, H Chung-Kang,
IR Pereira

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

Introdução: A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia mieloproliferativa associada à fusão gênica BCR-ABL1, cuja expressão resulta na atividade da tirosina cinase constitutivamente ativa. Durante a pandemia de COVID-19, pacientes com leucemia mieloide crônica tornaram-se grupo de risco devido à imunossupressão inerente à doença e às terapias antineoplásicas. Este trabalho apresenta três casos clínicos de pacientes com leucemia mieloide crônica que contraíram COVID-19 e estiveram internados no Hospital Universitário Antônio Pedro entre 2020 e 2021. **Descrição do caso:** Este trabalho apresenta três casos clínicos de pacientes com leucemia mieloide crônica que contraíram COVID-19 e estiveram internados no Hospital Universitário Antônio Pedro entre 2020 e 2021. O paciente 1 (71 anos, Philadelphia+) apresentou leucocitose de 194.000/mm³, trombocitose (888.000/mm³) e anemia normocítica. Apesar da resposta hematológica ao Imatinibe, não atingiu resposta molecular (BCR-ABL1/ABL1:

41,1%), evoluindo para uso de Nilotinibe e Ponatinibe. Durante a COVID-19, apresentou elevação de proteína C reativa (9,45 mg/dL), ferritina (694 ng/mL) e D-dímero (741 ng/dL), mas teve evolução clínica favorável. O paciente 2 (29 anos, Philadelphia+) apresentou leucocitose de 207.600/mm³ com desvio à esquerda e blastos (22.800/mm³), além de trombocitose e anemia. Demonstrou refratariedade precoce ao Imatinibe e Nilotinibe. Durante a COVID-19, apresentou proteína C reativa de 12,97 mg/dL, ferritina de 2.737 ng/mL e D-dímero de 3.088 ng/dL, evoluindo com sepse e falência múltipla de órgãos. O paciente 3 (69 anos, Philadelphia-) iniciou com leucocitose de 63.600/mm³, anemia e plaquetopenia. Apresentou resposta inicial ao Imatinibe, mas evoluiu para fase blástica. Durante a COVID-19, apresentou proteína C reativa de 5,11 mg/dL, ferritina de 460 ng/mL e D-dímero de 2.243 ng/dL. Após melhora clínica, teve recaída e veio a óbito por tuberculose e leucemia mieloide crônica fase blástica. **Conclusão:** Observou-se que pacientes com leucemia mieloide crônica controlada apresentaram melhor prognóstico frente à COVID-19, enquanto a ausência de resposta molecular e hematológica foi associada a maior morbimortalidade. Este relato reforça a importância do monitoramento molecular e da personalização terapêutica, além de evidenciar a necessidade de ampliação do acesso a exames e terapias avançadas no SUS.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104429>

ID - 3279

LESÃO PARAVAGINAL COMO MANIFESTAÇÃO ATÍPICA DE HISTIOCITOSE SISTÊMICA: RELATO DE CASO

J Gonçalves de Pina, I Escarlata Hannes,
R Moreira Leite Neres, ML Santos Suassuna,
N Ferreira Lousek, F Dias Xavier

Hospital Universitário de Brasília (HUB),
Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A doença de Erdheim-Chester (ECD) é uma patologia rara, que faz parte do grupo das Histiocitoses de células não-Langerhans, e se caracteriza por mutações ativadoras da via MAPK, especialmente do gene da BRAFV600E. Ocorre preferencialmente em adultos por volta de 50-60 anos, com predomínio no sexo masculino (3:1). Geralmente trata-se de doença multissistêmica, muito variada. Diabetes Insipidus pode ser o sinal mais precoce de apresentação, podendo preceder em anos o seu diagnóstico, apesar de não ser um sinal específico. Uma manifestação clínica característica de Erdheim-Chester é a osteosclerose da região distal de ossos longos, presente em 80-95% dos pacientes e manifesta por dor óssea. Outras apresentações comuns são coarctação da aorta; pseudotumor de átrio direito; fibrose retroperitoneal e hidronefrose bilateral; infiltração gordurosa perirrenal, formando os chamados “hairy kidneys”; e xantelasmas palpebrais ou periorbitários. O diagnóstico é baseado em achados radiológicos característicos e uma histologia compatível, com presença de células espumosas, cercadas por fibrose ou xantogranulomatoses, além de células de Touton. A imunohistoquímica revela histiócitos com marcação característica:

CD68+, CD163+, FXIIIa+ e CD1a -. O tratamento é indicado na maioria dos casos e atualmente se baseia em terapia alvo, com o uso de inibidores do BRAF, como Vemurafenib ou Dabrafenib. Caso esse tratamento esteja indisponível, recomenda-se o uso de IFN-alfa\PEG-IFN-alfa ou Cladribina. O uso de corticosteroides sistêmicos, tratamento cirúrgico e radioterapia podem ser utilizados para controle sintomático. **Descrição do caso:** Trata-se de paciente feminina, branca, 73 anos, tabagista, sem outras comorbidades, que iniciou quadro de dor em hipogástrico em cólicas, desequilíbrio em membros inferiores durante deambulação e linfonodomegalia discreta (2 cm) em região submandibular, sem outros sintomas sistêmicos associados. Realizou ressonância nuclear com lesão expansiva em região paravaginal próxima ao colo uterino medindo 35 x 31 x 30 mm e biópsia via colposcopia consistente com proliferação histiocitária de células do tipo não-langerhans CD68 positivas e CD1a e S-100 negativas com pesquisa de mutação BRAF negativa. Em PET-CT apresentou apenas a lesão hipermetabólica parauterina/paravaginal e linfonodos hipermetabólicos ilíacos comuns à direita, sem evidência de acometimento em sistema nervoso central ou outras áreas. Iniciou tratamento em novembro de 2024 com metotrexato 20 mg/m2/semana devido à indisponibilidade de IFN- Alfa no Brasil, contudo apresentou progressão de doença com aumento da lesão paravaginal para 38 x 28 x 21 mm e com surgimento de nova lesão em região próxima a parede lateral direita do colo do útero de 40 x 26 x 34mm após 4 meses do tratamento, sendo optado por segunda linha com protocolo LCH-A1 (vinblastina e mercaptopurina) em março de 2025. No momento, após 5 meses, apresenta redução de 66% da lesão em paravaginal e de 85% da lesão próxima a parede lateral do colo de útero, mantendo-se assintomática. **Conclusão:** O caso evidencia a relevância do raciocínio diagnóstico diante de apresentações clínicas atípicas, caracterizadas por lesões em topografia paravaginal e parauterina — localizações pouco usuais — e ressalta a necessidade de considerar, no diagnóstico diferencial, doenças sistêmicas raras, como a histiocitose sistêmica.

Referência:

Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020;135(16):1311–18. doi:10.1182/blood.2019002766.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104430>

ID - 1332

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM FALHA TERAPÊUTICA E CIRURGIA BARIÁTRICA: RELATO DE CASO

LC Martins^a, AP Cinto^a, IMO da Cruz^a,
G Duarte^b, G Duffles^b, I Toni^b, G Furlin^b,
C de Souza^b, K Pagnano^{a,b}

^a Pontifícia Universidade Católica de Campinas
(PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia
(Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A resposta terapêutica à leucemia mieloide crônica (LMC) depende da absorção adequada dos inibidores