

diversas condições, incluindo as síndromes hipereosinofílicas. A correta identificação, baseada nos critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), requer uma abordagem multimodal que integre achados clínicos, laboratoriais e histopatológicos da medula óssea. Relatamos o caso de um paciente com síndrome comsumptiva e eosinofilia, cujo diagnóstico final de MS foi estabelecido após intensa investigação que descartou outras causas de eosinofilia e confirmou a presença de mastócitos clonais com fenótipo aberrante, mielofibrose e triptase sérica elevada. **Descrição do caso:** Homem de 59 anos, operador de fundição, apresentou quadro de perda ponderal de 13 kg, diarreia crônica e astenia. Ao exame físico, apresentava hepatoesplenomegalia volumosa (baço de 19 cm). Os exames admissionais evidenciaram anemia, plaquetopenia e eosinofilia acentuada, tornando mandatória a investigação diferencial entre síndrome hipereosinofílica (SHE) e mastocitose sistêmica. O mielograma demonstrou alterações mielodisplásicas, e a biópsia de medula óssea revelou proliferação de mastócitos associada a mielofibrose avançada (grau MF-3). A imunofenotipagem confirmou fenótipo mastocitário aberrante (CD25+), e a triptase sérica manteve-se persistentemente elevada (>200 ng/mL). As pesquisas para BCR-ABL e JAK2 V617F foram negativas. O diagnóstico de MS foi estabelecido pelo preenchimento de um critério maior (infiltrado multifocal de mastócitos na medula óssea) e dois critérios menores (expressão aberrante de CD25 e triptase sérica >200 ng/mL), conforme a OMS. Entretanto, reconheceu-se sobreposição com outras neoplasias mieloides, incluindo síndrome eosinofílica secundária. A conduta inicial foi o início de corticoterapia, enquanto se aguardava o resultado da pesquisa de mutações em PDGFR e KIT. **Conclusão:** Este caso ilustra o desafio diagnóstico de um paciente com mastocitose sistêmica cuja apresentação inicial, marcada por hipereosinofilia proeminente e síndrome comsumptiva, mimetizava uma síndrome hipereosinofílica. A elucidação diagnóstica só foi possível por meio de investigação medular completa, que evidenciou achados patognomônicos: proliferação de mastócitos com fenótipo aberrante (CD25+), mielofibrose e níveis séricos de triptase acentuadamente elevados. O relato reforça a necessidade de incluir a mastocitose sistêmica como diagnóstico diferencial em pacientes com hipereosinofilia de causa indeterminada, especialmente na presença de organomegalia, citopenias ou sintomas constitucionais. A correta classificação da doença é fundamental, pois influencia diretamente o prognóstico e a estratégia terapêutica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104442>

ID - 2816

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA JAK2+ ASSOCIADA À LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

ABD Manduca, FF Camargo, ET Saito, E Kososki, JdO Nielson, JdO Martins, AL Stollenwerk, MdS Pastori, LdLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbiní (HTEJZ), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A coexistência dos marcadores BCR::ABL p210 e JAK2 V617F em neoplasias mieloproliferativas (NMPs) é rara, com prevalência estimada em torno de 0,4% dos casos testados para ambos os marcadores. Pode ocorrer por detecção simultânea dos marcadores ou por aquisição sequencial, mais comumente com o BCR::ABL p210 surgindo anos após uma NMP JAK2 V617F positiva. O presente relato descreve um caso de coexistência de LMC e MFP com BCR::ABL p210 e JAK2 V617F positivos, destacando os desafios diagnósticos e terapêuticos. **Descrição do caso:** Homem, 62 anos, apresentou quadro de síndrome comsumptiva, sudorese noturna e esplenomegalia volumosa. Apresentava anemia, plaquetopenia e leucócitos de $10.770/\text{mm}^3$ com desvio para a esquerda. Biópsia de medula óssea hiperclular para a idade, com fibrose (MF-3) e dismegaricotopoese. Pesquisa positiva para BCR::ABL p210 e JAK2 V617F, cariótipo com cromossomo Ph em 100% das metáfases. Iniciou tratamento com Imatinibe 400 mg/dia, apresentando toxicidade hematológica e necessidade de suspensão do ITK no terceiro mês de uso. Evoluiu com pancitopenia grave, esplenomegalia progressiva, insuficiência renal aguda e necessidade de internação, enquanto estava temporariamente sem ITK. Dois meses após, já com recuperação hematológica parcial, foi modificado ITK para Nilotinibe 400 mg 2x/dia. Atualmente o paciente aguarda resultado de avaliação de resposta de 3 meses. A coexistência de LMC e MFP com BCR::ABL p210 e JAK2 V617F positivos é um fenômeno raro e complexo, pois trata-se da sobreposição de duas neoplasias mieloproliferativas com características moleculares diferentes. Na LMC, o gene de fusão BCR::ABL gera ativação da tirosina quinase e proliferação clonal de células mieloides. Na MFP, as mutações dos genes JAK2, CALR ou MPL levam à fibrose medular, insuficiência da hematopoiese e hematopoiese extramedular. Essa situação representa um desafio, pois o manejo deve contemplar a ação sobre ambas as doenças. Geralmente envolve terapia combinada com ITKs e agentes dirigidos ao clone JAK2 V617F positivo, além de medidas de suporte conforme necessário. Em casos refratários ou de evolução agressiva, o TCTH alôgênico pode ser considerado, sendo a única opção potencialmente curativa. **Conclusão:** A coexistência das mutações BCR::ABL p210 e JAK2 V617F desafia o entendimento tradicional de que sejam mutuamente exclusivas. Exige abordagem individualizada, reconhecimento da natureza clonal da doença e uso racional de terapias combinadas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104443>

ID - 1976

MIELOFIBROSE PRIMÁRIA – DADOS DE VIDA REAL E DESFECHOS EM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO

DQ Fagundes, IOF Junior, TF Aguiar, EFK Ribeiro, LF Dornelas, DR Vieira

Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A mielofibrose primária é uma neoplasia mieloproliferativa crônica de difícil diagnóstico e manejo clínico, geralmente acometendo pacientes na sexta década de vida. No Brasil, os dados de incidência, tratamento e desfechos ainda são escassos, especialmente no sistema público de saúde. **Objetivos:** Descrever os desfechos clínicos de pacientes diagnosticados com mielofibrose primária no Instituto Estadual Arthur Siqueira Cavalcanti – HEMORIO, entre 2020 e 2025. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo baseado na análise dos prontuários de pacientes com mielofibrose primária diagnosticados entre janeiro de 2020 e junho de 2025. Os dados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel® e analisados por meio do software SPSS® versão 29.0. Variáveis numéricas foram descritas por médias e medianas. Variáveis categóricas foram apresentadas em frequências simples e comparadas pelo teste do qui-quadrado. A sobrevida global foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier e comparada pelo teste log-rank. **Resultados:** Foram identificados 27 pacientes diagnosticados com mielofibrose no período avaliado, sendo 51,9% do sexo masculino. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 63 anos (intervalo: 39–88). Quanto à estratificação pelo escore IPSS foi encontrado 59,3% de pacientes com risco intermediário-2, seguido de 29,6% com intermediário-1, 3,7% de alto risco e 7,4% de baixo risco. O tratamento mais frequentemente utilizado foi hidroxiureia (70,4%). Outros tratamentos incluíram o uso de eritropoetina (utilizada em 37,0% dos casos), danazol (11,1%), momelotinibe (3,7%) e radioterapia esplênica (3,7%). Ruxolitinibe foi utilizado por 29,6% dos pacientes, dos quais 75% eram de risco intermediário-2, 12,5% de alto risco, 12,5% de baixo risco. A sobrevida global em dois anos foi de 88%. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre os grupos que utilizaram ou não ruxolitinibe (100% vs. 88%, respectivamente; $p=0,109$). **Discussão:** Os dados desta coorte real de hospital público mostram características clínicas e terapêuticas compatíveis com aquelas descritas na literatura internacional. A maioria dos pacientes apresentava risco intermediário-2, refletindo a gravidade clínica observada no momento do diagnóstico. O uso de ruxolitinibe mostrou boa tolerabilidade, mas a diferença na sobrevida não alcançou significância estatística, possivelmente devido ao número limitado de pacientes e ao tempo de acompanhamento. **Conclusão:** A elevada taxa de sobrevida em dois anos sugere eficácia das abordagens terapêuticas utilizadas, mas reforça a necessidade de acompanhamento em longo prazo e de ampliação do acesso a terapias-alvo.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104444>

ID - 1252

MODELAGEM DA MUTAÇÃO TP53R175H EM IPSC DERIVADA DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA COM CALRDEL52

ML Sousa Silva^a, S Benedito^a, PS Bernardo^a, TF Padilha^a, B Arkoun^b, CM Oyarzun^b, I Plo^b, B Monte-Mór^a

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

^b Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité Mixte de Recherche 1287, Gustave Roussy, Université Paris, Paris, França

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas (NMPs) são distúrbios clonais da célula-tronco hematopoética, originados a partir de uma de três mutações principais: JAK2V617F, CALR (índels), ou mutações em MPL. O mecanismo patogênico comum entre essas mutações é a ativação constitutiva da via JAK/STAT, resultando em uma produção excessiva de células mieloides. Esses distúrbios crônicos podem progredir para leucemia mieloide aguda secundária (LMA-s), com prognóstico desfavorável. Mutações no gene TP53 estão associadas a uma maior taxa de transformação de NMPs para LMA-s e menor sobrevida global. Pelo menos um terço dos casos de LMA-s apresentam inativação bialélica de TP53, frequentemente por uma combinação de mutação somática e perda alélica. Entre as mutações hotspot de TP53, a R175H é a mais frequente no câncer. Em geral, as mutações em TP53 levam a perda da função canônica desse fator de transcrição, em contrapartida algumas mutações missense entre elas R175H podem levar a um ganho de função (GOF) oncogênica, como proliferação, invasão, migração e metástase. Pouco se sabe sobre seu papel em malignidades hematológicas. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo analisar o impacto da mutação TP53R175H no panorama transcricional de células modelo de NMP. **Material e métodos:** Para tanto, usamos CRISPR-Cas9 em iPSC derivada de paciente com NMP com CALRdel52 para gerar linhagens knock-in (KI) para TP53R175H. Após edição gênica, iPSCs CALRdel52 portadoras do KI em homozigose (TP53R175H/R175H) ou hemizigose (TP53R175H/frameshift) foram estudadas. Linhagens isogênicas expressando p53 selvagem (TP53WT) e sem expressão de p53 (p53 KO) foram utilizadas como controle. As iPSCs controle e mutantes para TP53 foram tratadas com Nutlin-3, um antagonista de MDM2, por 6 horas. A expressão proteica de p53 foi avaliada por Western Blot. Sua função canônica como regulador transcricional foi avaliada por meio da análise da expressão gênica de alvos conhecidos de p53, por qPCR usando SYBR no equipamento Viia 7. **Resultados:** Neste trabalho, geramos linhagens iPSC modelo de NMP portadoras de CALRdel52 e TP53R175H em homozigose ou hemizigose. A análise por sequenciamento de Sanger confirmou a introdução da mutação na região de interesse e não houve edição inespecífica nas seis regiões avaliadas. A expressão do alelo TP53R175H foi detectada em por sequenciamento de cDNA. Após o tratamento com Nutlin-3, iPSC CALRdel52 TP53WT expressaram p53, enquanto a linhagem p53 KO não mostrou nenhuma expressão proteica. As linhagens portadoras de TP53R175H apresentaram expressão de p53 mesmo na ausência de tratamento. A seguir, os níveis de expressão dos genes alvo foram quantificados. Após o tratamento com Nutlin-3, as células TP53WT apresentaram indução significativa dos alvos de p53: CDKN1A (59,2 vezes), BBC3 (13,8 vezes), PMAIP1 (3,8 vezes), BAX (3,3 vezes). Esta resposta transcricional foi severamente comprometida em linhagens com TP53R175H. **Discussão e conclusão:** Esses resultados demonstram que as células CALRdel52 KI TP53R175H não possuem atividade transcricional canônica de p53, apesar da expressão da proteína mutante. Como perspectiva, utilizaremos estes modelos para