

**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<sup>a</sup>, S Benedito<sup>a</sup>, PS Bernardo<sup>a</sup>, TF Padilha<sup>a</sup>, B Arkoun<sup>b</sup>, CM Oyarzun<sup>b</sup>, I Plo<sup>b</sup>, B Monte-Mór<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> 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

entender o impacto de TP53R175H no panorama transcripcional por RNAseq e assim acessar possíveis ganhos de função (GOF) em células hematopoéticas CALRdel52. Portanto, esse estudo pode auxiliar a esclarecer mecanismos moleculares de transformação leucêmica nas NMPs.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104445>

ID - 3060

#### MUTAÇÃO DRIVER ON DRIVER EM NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA: UM RELATO DE CASO

AE Kayano, RCB De Melo, FS Seguro, CAD Cunha Junior, LR Boone

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** As neoplasias mieloproliferativas BCR::ABL1-negativas — policitemia vera, trombocitemia essencial e mielofibrose primária — são doenças clonais da célula-tronco hematopoética, marcadas por proliferação de linhagens maduras. A via JAK/STAT em geral está ativada por mutações drivers em JAK2, CALR ou MPL, tipicamente excludentes. Em situações menos frequentes, duas drivers podem coexistir, sugerindo instabilidade clonal e levando a impacto prognóstico. **Descrição do caso:** Paciente feminina, 72 anos, iniciou seguimento na hematologia do HCFMUSP em 2021. Em consulta admissional, apresentava-se com queixa de astenia, eritromelalgia e dispneia. Sem antecedentes de trombose ou sangramentos. Ao exame físico, flagrou-se hepatoesplenomegalia. Exames admissionais de janeiro/2021: Hb 14.4, Ht 44.7%, VCM 80,9 Leuco 37800, 32400 neutrófilos, 2700 eosinófilos, 300 basófilos, 1400 linfócitos, 1000 monócitos, 907000 plaquetas e DHL 498. Mielograma com hemodiluição importante e 19,2% de eosinófilos; Citogenética 46,XX[11]; biópsia de medula óssea hiperclular, panmielótica, com atipia megacariocítica e reticulogênese MF-3; mutação CALR positiva. Dessa maneira, paciente inicialmente manejada como neoplasia mieloproliferativa crônica inclassificável fenótipo Policitemia Vera, CALR positiva. Durante seguimento, apresentou-se com dificuldade para citorredução com hidroxuriéia atingindo critério para resistência à mesma em dezembro de 2024. Optou-se, neste contexto, em repetir avaliação de doença da paciente com achado adicional de mutação JAK V617F (VAF 63,46%). Até o momento, permanece resistente à citorredução, sem complicações trombóticas/ sangramentos e em aguardo de resultado de painel mielóide. **Conclusão:** A base genética das neoplasias mieloproliferativas BCR::ABL1-negativas está associada a mutações ativadoras da via JAK/STAT, sendo elas, JAK2 (V617F ou mutações no éxon 12) que corresponde a cerca de 95% de policitemia vera e 60% em trombocitemia essencial e mielofibrose primária; CALR (frameshift no éxon 9), em cerca de 20 a 30% em trombocitemia essencial e mielofibrose primária; MPL (mutação no éxon 10) em 5 a 10% em trombocitemia essencial e mielofibrose primária. Os pacientes que não possuem mutações detectáveis nestes genes são chamados de triplo negativos. Em raros casos, essas mutações podem

coexistir e são chamadas de mutações “driver-on-driver”. JAK2 e CALR ou JAK2 e MPL podem ser vistas de duas maneiras: evolução clonal (mutações sequenciais na mesma célula) ou expansão de clones independentes (hematopoiese clonal múltipla). As mutações “Driver-on-driver” refletem a tentativa de escape clonal e geralmente estão associadas a maior risco de evolução para mielofibrose ou fases aceleradas, como evolução para SMD/SMP ou leucemia aguda, denotando sua importância de detecção e entendimento na prática clínica.

#### Referências:

Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2023 Apr 20;141(16):1909-17. doi:10.1182/blood.2022017578.

Maslah N, Benajiba L, Giraudier S, Kiladjian JJ, Cassinat B. Clonal architecture evolution in myeloproliferative neoplasms: from a driver mutation to a complex heterogeneous mutational and phenotypic landscape. *Leukemia*. 2023;37:957-63. doi:10.1038/s41375-023-01886-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104446>

ID - 1818

#### NEUROPATIA ÓPTICA ISQUÊMICA ANTERIOR NÃO ARTERÍTICA (NOIA-NA) INDUZIDA POR NILOTINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: UM RELATO DE CASO

CP Trois<sup>a</sup>, CSD Fraga<sup>a</sup>, AV Valler<sup>a</sup>, G Duarte<sup>b</sup>, G Duffles<sup>b</sup>, MS Gasparini<sup>c</sup>, CEL Arieta<sup>d</sup>, C Souza<sup>b</sup>, K Pagnano<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Oftalmologia/ Otorrinolaringologia, HC-Unicamp, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>d</sup> Departamento de Oftalmologia/ Otorrinolaringologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** A Neuropatia Óptica Isquêmica Anterior Não Arterítica (NOIA-NA) é uma complicação raramente descrita em pacientes com Leucemia Mielóide Crônica (LMC) tratados com inibidores de tirosina quinase (TKI). **Descrição do caso:** Paciente masculino, 39 anos, admitido no hospital pela Infecologia e outubro de 2021 com quadro de febre vespertina diária, fadiga, tosse seca e perda ponderal de 9kg há 4 semanas. Ao exame físico: hepatoesplenomegalia e derrame pleural. Foi diagnosticado com tuberculose pleural e cavitária, sendo iniciado tratamento com rifampicina (R), isoniazida (I), pirazinamida (P), etambutol (E) (RIPE-2 meses, RI-4 meses). A hematologia foi contactada pelos achados do hemograma: Hb=10,0 g/dL, leucócitos 96.840/μL e plaquetas 867.000/μL, sendo diagnosticado LMC em fase crônica, Sokal alto risco e