

consolidation and placebo in maintenance). Quiz is administered at 60 mg once daily and reduced to 30 mg if combined with strong CYP3A inhibitors. The primary endpoint is OS between Arms A and B. Secondary endpoints include OS between Arm C and Arm B (descriptive), event-free survival, relapse-free survival, complete remission rate and duration, measurable residual disease (by FLT3-ITD in all patients and by NPM1/CBF if present), and safety between Arm A vs Arm B. Planned enrollment is ~700 patients, with 280 each in Arms A and B, and 140 in Arm C. Enrollment is currently ongoing and approximately 260 sites are planned across North and South America, Europe, Asia, and Australia. This study is sponsored by Daiichi Sankyo Co., Ltd. © American Society of Hematology (2024). Reused with permission.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104639>

ID - 1890

REGULAÇÃO EPIGENÉTICA E RESPOSTA ANTIOXIDANTE COMO CHAVES DA RESISTÊNCIA AO ÁCIDO GÁLICO EM KG-1

RC Gonçalves^a, ASS Duarte^b, AB Zangirolami^b, KPV Ferro^b, NG Amor^b, FS Niemann^b, STO Saad^b, MC Alvarez^a

^a Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil

^b Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT do Sangue), Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O ácido gálico (AG) é um polifenol presente em frutas, chás e outras plantas, com potencial antitumoral e antioxidante demonstrado em diversos tipos de câncer. Apesar desses efeitos promissores, a resposta celular ao AG pode variar conforme as características moleculares de cada linhagem celular. **Objetivos:** Investigar o impacto do AG sobre morte celular, estresse oxidativo, ciclo celular, e autofagia nas linhagens de leucemia mieloide aguda (LMA) KG-1 e U937. **Material e métodos:** As linhagens KG-1 e U937 foram tratadas com AG a 75 μ M por 24 e 48 horas. Ensaios por citometria de fluxo foram utilizados para avaliar Apoptose (Anexina V/PI), Espécies reativas de oxigênio (EROs) (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA)), Ciclo celular (Iodeto de propídeo (PI)), Autofagia (Cyto-ID green) e a proliferação celular foi monitorada de 6 a 48 horas (Carboxyfluorescein succinimidyl ester (CFSE)). A expressão de proteínas e genes envolvidos nas vias de apoptose, estresse oxidativo, ciclo celular e modificações epigenéticas foram avaliadas por Western blot e RT-qPCR, respectivamente. **Resultados:** • U937: O AG induziu apoptose acentuada (7,44% $\rightarrow$ 45,82%), aumento de ROS (~20%), bloqueio parcial em G2/M e redução da proliferação em 48 h (33,15 $\rightarrow$ 25,62). Observou-se aumento de autofagia basal (9,55 $\rightarrow$ 14,1). O tratamento induziu aumento das proteínas BAX e BIM, diminuição de NRF2 e de HDAC2. Houve aumento da expressão gênica de CCND1 e CDK4, possivelmente como resposta compensatória ao bloqueio proliferativo e à indução de morte celular. • KG-1: O AG não alterou

significativamente a apoptose, promoveu diminuição de EROs, manteve a proliferação estável e não induziu autofagia. O tratamento com AG aumentou a expressão ao nível de proteína de NRF2, DNMT1, DNMT3 e HDAC2, e não alterou a expressão genica de CCND1 e CDK4, sugerindo que a ativação epigenética repressiva contribui para a resistência funcional ao AG. **Discussão e conclusão:** O AG apresentou ação pró-apoptótica e moduladora epigenética diferencial nas linhagens de LMA estudadas. Em U937, a combinação de aumento de EROs, alteração de ciclo celular e redução de proteínas envolvidas nas modificações epigenéticas esteve associada à citotoxicidade. Em KG-1, o aumento de NRF2, DNMTs e HDAC2, sem modulação de CCND1/CDK4, sustenta a hipótese de que a ativação antioxidante associada a repressão epigenética contribui para a manutenção da viabilidade celular e resistência ao AG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104640>

ID - 1711

RELATO DE CASO CLÍNICO: LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO COM EVOLUÇÃO PARA ACOMETIMENTO DO SNC

WS Chaves, DR de Alemida, DH Goncalves Gontijo, J de Quadros, B Osmarin Turra, VDO Linsbinski

Hospital de Clínicas de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: As leucemias agudas de fenótipo misto (LAMF) representam um subgrupo raro de leucemias agudas, com incidência inferior a 5% dos casos. São caracterizadas pela presença de blastos leucêmicos que expressam simultaneamente marcadores de diferentes linhagens hematopoiéticas, geralmente linfóide e mieloide. A heterogeneidade biológica dessas neoplasias resulta em apresentações clínicas variadas, respostas terapêuticas imprevisíveis e prognóstico reservado. A inversão do cromossomo 16 [inv(16) (p13q22)], mais comumente associada à leucemia mieloide aguda com eosinofilia, é incomum nas LAMF, mas, quando presente, pode influenciar significativamente o comportamento biológico da doença. O acometimento do sistema nervoso central (SNC) nesses casos é evento de grande impacto prognóstico, relacionado a maior risco de recaída e menor sobrevida global. Este relato descreve um caso de LAMF B/mieloide com inv(16) e evolução desfavorável por infiltração do SNC e complicações infecciosas graves. **Descrição do caso:** Paciente masculino, 31 anos, admitido em janeiro de 2025, histórico de hidrocefalia por estenose aquedutal tratada com derivação ventricular externa em 2019. Apresentava dispneia aos pequenos esforços, cefaleia, calafrios e taquicardia. O hemograma inicial revelou pancitopenia grave (hemoglobina 3,0 g/dL, hematócrito 8,7%, plaquetas 41.000/mm³) e 35% de blastos circulantes. A imunofenotipagem evidenciou duas populações anormais: clonal mieloide (41,5%) e clonal de células B (3,7%), ambas com fenótipos aberrantes. O cariótipo revelou inv(16)(p13q22). Foi iniciado protocolo quimioterápico GRAAL, com evolução marcada por neutropenia febril recorrente,

exigindo antibioticoterapia de amplo espectro. Houve diagnóstico de pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente e suspeita de infecção fúngica pulmonar, demandando ajustes terapêuticos sucessivos. Posteriormente, apresentou sintomas neurológicos progressivos, hipertensão intracraniana, alterações líquóricas compatíveis com infiltração do SNC e lesões nodulares na ressonância magnética. Foi instituída quimioterapia intratecal intensificada (metotrexato e citarabina). Observou-se regressão parcial das lesões, mas houve deterioração clínica com rebaixamento do nível de consciência, culminando em óbito. **Conclusão:** Este caso evidencia a agressividade das leucemias agudas de fenótipo misto (LAMF) associadas à inv(16) (p13q22), alteração citogenética rara nesse contexto e potencialmente ligada a pior evolução clínica. Apesar do uso do protocolo GRAAL, houve refratariedade, infecções graves e recorrentes decorrentes de imunossupressão prolongada, incluindo pneumonia bacteriana multirresistente e suspeita de infecção fúngica. O acometimento do SNC, confirmado por alterações líquóricas e lesões nodulares, foi determinante no desfecho e constitui marcador prognóstico desfavorável, demandando tratamento intratecal precoce e abordagem multidisciplinar com integração entre hematologia, infectologia, neurologia e terapia intensiva. Relatos como este ampliam o conhecimento sobre subgrupos genéticos raros, favorecendo protocolos mais direcionados, capazes de melhorar sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104641>

ID - 3084

RELATO DE CASO: EFEITOS ADVERSOS APÓS USO DE METOTREXATO EM PACIENTE PEDIÁTRICO

IO Tanios^a, FLSM de Araujo^a, LLC Lisboa^b,
DR Blanco^b, JEG Barros^a, APR Levandowski^a,
AR de Azevedo^b, GLdRR Veras^b,
CI Casagrande^b, TRRdS dos Santos^b

^a Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

^b Hospital do Câncer Aldenora Bello (HCAB), São Luís, MA, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA-B) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de linfoblastos B imaturos, resultando na substituição dos elementos normais da medula óssea e, consequentemente, em manifestações como anemia, trombocitopenia e leucocitose. O tratamento da LLA-B é complexo e fundamentado em esquemas de quimioterapia (QT) intensiva. Dentre os agentes utilizados, o metotrexato (MTX) destaca-se como uma droga chave, especialmente em protocolos de alto risco. No entanto, sua administração está associada a efeitos adversos potencialmente graves, incluindo toxicidade mucocutânea, hematológica, hepática e nefrotóxica. **Descrição do caso:** Paciente do sexo masculino, 15 anos, com diagnóstico de LLA-B em janeiro de 2025, confirmado por imunofenotipagem, com 55,8% de blastos em medula óssea.

Iniciou QT em fevereiro, seguindo o protocolo BFM IC 2009-HR, com boa tolerância inicial. Em julho, foi internado para novo ciclo com MTX. Cinco dias após a administração foi reinternado chocado, com mucosite grau 4, rash cutâneo, flebite em membro superior esquerdo (MSE) após infusão de norepinefrina em veia periférica e lesão renal aguda estágio 3 (creatinina: 5,72 mg/dL; ureia: 105,5 mg/dL), acompanhada de elevação significativa da proteína C reativa (PCR > 24 mg/dL). Iniciou-se suporte intensivo com expansão volêmica com ringer lactato, drogas vasoativas, antibioticoterapia (oxacilina inicialmente), nutrição parenteral após estabilização, fotobiomodulação oral e outros. Evoluiu com celulite em MSE, lesões bolhosas em membros superiores, tronco e dorso, febre, diarreia, diminuição da diurese, piora da função renal (ureia: 115,9 mg/dL; creatinina: 4,46 mg/dL). Evoluiu com neutropenia febril, sepse, crise convulsiva (encefalopatia pelo MTX), comprometimento respiratório e edema de parede abdominal. Houve necessidade de escalonamento antimicrobiano (micafungina, levofloxacino, teicoplanina, meropenem), além de uso de vitamina K, alopurinol e analgesia com morfina. Apesar das medidas adotadas, o paciente evoluiu com três paradas cardiorrespiratórias, sem sucesso nas manobras de reanimação, sendo constatado o óbito. **Conclusão:** O MTX é um antimetabólito e um agente quimioterápico essencial, empregado no tratamento da LLA-B, no entanto, está ligado a riscos de toxicidade graves. A complexidade do quadro demandou uma abordagem intensiva e multidisciplinar. Uma vez que a nefrotoxicidade compromete a excreção renal e intensifica os efeitos sistêmicos. As complicações mucocutâneas são manifestações severas de toxicidade, com impacto significativo no estado nutricional, imunológico e infeccioso do paciente. A progressão para sepse e falência orgânica múltipla evidencia o potencial letal da toxicidade por MTX, mesmo em pacientes previamente estáveis e com suporte especializado. Desse modo, apesar dos avanços no tratamento da LLA pediátrica, a toxicidade ao MTX continua sendo um desafio clínico. Este caso destaca a importância da vigilância rigorosa de sinais precoces; como mucosite e alterações cutâneas, que podem preceder descompensações sistêmicas graves. Assim, protocolos de prevenção, hidratação adequada, alcalinização urinária e condutas individualizadas são essenciais para reduzir a morbimortalidade em pacientes onco hematológicos submetidos à quimioterapia intensiva.

Referência:

DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent advances in managing acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:330-42. doi:10.1200/EDBK_280175.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104642>

ID - 2786

RELATO DE CASO: ENTIDADE RARA ENVOLVENDO O GENE FGFR1 EM LEUCEMIA AGUDA.

ASB Perazzio^a, MLLF Chauffaille^a,
FPdS Santos^b, JM Pessoa^b, FM Santos^b,
LGF Cortes^c, MC Azevedo^d