

apresentou uma variante em região doadora na SMD-EB. Já o gene REV1 apresentou duas variantes na região aceptora também na SMD-EB. Por outro lado, tanto o gene POLL quanto POLM apresentaram variantes na SMD-SA, sendo duas variantes na região aceptora de POLL e uma variante na região doadora de POLM. **Discussão e conclusão:** Este é o primeiro trabalho a estudar variantes nas regiões canônicas de splicing dos genes TLS na SMD. Apesar do número limitado de casos, os achados sugerem que alterações em POLI, POLQ, POLN e REV1 podem associar-se a fenótipos de maior gravidade, pois as variantes nestes genes foram associadas à maior dependência transfusional e à pacientes de alto risco. Nos casos de SMD-SA, subtipo que possui menor agressividade clínica e forte associação a mutações em genes de splicing, a presença de variantes nos genes POLL e POLM sugere alterações no mecanismo de splicing na célula. Dessa forma, a presença de variantes patogênicas nas regiões de splicing de DNA polimerases com atividade TLS sugere que estes genes podem ser alvo de variações nos mecanismos de splicing da SMD, e uma vez afetados pela presença de variantes patogênicas, podem levar a alterações no splicing alternativo, gerar transcritos disfuncionais e impedir o mecanismo de síntese translesão responsável pela estabilidade genômica. Nossos achados demonstram a necessidade de estudos mais amplos para elucidar o papel prognóstico de DNA polimerases TLS na SMD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104878>

ID - 1192

ANALYSIS OF MYELOID NEOPLASMS OF GERMLINE ORIGIN IN A REFERENCE HOSPITAL IN BRAZIL

V Weihermann^a, L Nardinelli^a, JRM Ceroni^b, TDM Pereira^a, V Buccheri^a, WFd Silva^a, CRS Paganini^a, V Rocha^a, EM Rego^a, EV Deolinda Rodrigues Pereira^a

^a Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, Brazil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil

Introduction: Latin American data on myeloid neoplasms of germline origin are scarce. Currently, WHO lists over 50 associated genes, with up to 15% of myelodysplastic syndromes (MDS) in adults potentially having a germline origin. **Objectives:** To describe the clinical and genetic data of individuals with myeloid neoplasms of germline origin. **Material and methods:** Patients with MDS and AML under follow-up at a public hospital in São Paulo between 2021 and 2024 were included. The study was approved by the local Research Ethics Committee (CAAE: 7965622.7.0000.0068). Suspected germline origin was assessed based on established criteria (NCCN, ELN). Whole-genome sequencing was funded by the Brazilian Rare Genomes Project and performed on peripheral blood using the Illumina[®] platform (22 cases). OncoPrint[™] Myeloid Research Assay panel was used to screen for somatic variants in 79 genes (10 cases). In three cases, PCR for specific genes were performed. Cytogenetic testing (karyotype and

FISH) was also conducted. In five selected cases, variant analysis was performed on fibroblast culture-derived DNA to confirm germline origin. **Results:** Twenty-five patients (5 AML, 20 MDS; median age 34 years [24–53]; 48% male) met the criteria for germline origin screening. Of these, 20 cases had an identified target gene mutation (CEBPA = 2, TP53 = 2, ERCC6L2 = 2, MPL = 2, RUNX1 = 3, ANKRD26 = 4, TET2 = 1, SAMD9 = 1, GATA2 = 1, BLM = 2). Notably, five of these variants were classified as VUS (Variants of Uncertain Significance) in databases. Regarding features suggestive of germline origin, 75% had a positive family history, and 70% had MDS diagnosed before age 40. Among MDS patients, five progressed to AML, with only one alive and in remission post-allogeneic stem cell transplantation. Clonal evolution was studied in ten cases of MDS and identified in four patients (TP53, NPM1, SF3B1, and complex karyotype), two of whom progressed to AML. The ERCC6L2 cases involved siblings sharing the rs574312958 variant, previously unreported in databases and initially classified as VUS. We highlight that this gene is not a part of most commercial NGS panels. Notably, the proband who developed AML exhibited clonal evolution with the emergence of a pathogenic TP53 variant (rs121912651), a well-documented association in the literature. Another remarkable case involved siblings with a BLM variant (c.2207_2212delATCTGAGinsTAGATTC), typically a founder mutation in Ashkenazi Jewish populations associated with Bloom syndrome, despite the patients lacking classic phenotypic features or Jewish ancestry. Interestingly, one sibling also carried an NF1 microdeletion (chr17:31328557-31398568x1), which is germline in up to half of cases and was associated with a neurofibromatosis phenotype (café-au-lait spots, freckling, and a scalp neurofibroma). A novel variant (ANKRD26: c.4952A>C) was identified in a 53-year-old female with pancytopenia and two brothers with isolated thrombocytopenia. **Discussion and conclusion:** This is one of the few studies on myeloid neoplasms of germline origin in Latin America, describing novel variants and assessing clonal evolution. This initiative aims to be expanded, with results contributing to the establishment of a dedicated follow-up and genetic counseling clinic for patients and their families.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104879>

ID - 2890

CARACTERIZAÇÃO CITOGENÉTICA E GENÔMICA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIA MIELODISPLÁSICA

MdL Lopes Ferrari Chauffaille,
A dos Santos Borgo Perazzio,
LG Ferreira Cortes, M Chermont Azevedo,
M Eloi, SE Alves da Rosa,
N Muehringer Alves Pioli, L Barbosa de Lima,
C Cruz de Martino, N Matta Araújo

Genesis Análises Genômicas S.A., São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo heterogêneo de doenças hematológicas clonais da

medula óssea caracterizadas por hematopoese ineficaz, citopenias periféricas persistentes, displasia morfológica e risco variável de transformação para leucemia mieloide aguda. Frequentemente envolvem genes reguladores da transcrição, modificação epigenética, *splicing* de RNA e vias de sinalização celular. O diagnóstico envolve avaliação morfológica, imunofenotípica, citogenética e genômica, incluindo sequenciamento de nova geração (SNG), que tem se mostrado uma ferramenta essencial na estratificação prognóstica e no direcionamento terapêutico. **Objetivos:** Avaliar o perfil genômico de amostras de sangue periférico (SP) e medula óssea (MO) de pacientes com SMD através da metodologia SNG, correlacionando achados moleculares com alterações citogenéticas, com especial atenção às deleções envolvendo o braço longo do cromossomo 5 (5q). **Material e métodos:** Foram analisados resultados de SNG e cariótipo de 122 amostras de SP e MO de pacientes com SMD, processadas entre os anos de 2022 e 2025 em um laboratório clínico diagnóstico. Os exames incluíram cariótipo convencional e análise genômica por painel SNG direcionado para genes relacionados a neoplasias mieloides. **Resultados:** Nos 122 casos avaliados, houve maior prevalência de mutações nos genes *ASXL1*, *SF3B1*, *U2AF1*, *SRSF2*, *TET2*, *NRAS* e *DNMT3A*. Mutações em genes como *CBL*, *DDX41*, *GATA2*, *IDH1/2*, *JAK2*, *RUNX1*, *SETPB1*, *STAG2* e *ZRSR2* também foram detectadas, porém em menor frequência. Além disso, foi observado que 51 casos (41,8%) apresentaram alterações apenas por SNG; 36 (29,5%) apresentaram alterações no SNG e cariótipo; 29 (23,8%) não apresentaram alterações em ambas as metodologias; e 6 (4,9%) apresentaram apenas alterações no cariótipo. Alterações no braço longo do cromossomo 5 foram identificadas em 10 casos. Dentre esses, 5 apresentaram mutações oncogênicas ou provavelmente oncogênicas no gene *TP53*, com frequências alélicas superiores a 10%; 3 apresentaram a mutação oncogênica *K700E* no gene *SF3B1*; e 2 casos não revelaram mutações pelo painel aplicado. **Discussão:** A análise genômica por SNG demonstrou-se capaz de complementar significativamente os achados citogenéticos clássicos, identificando mutações relevantes mesmo na ausência de alterações cariotípicas. A frequência das mutações observadas está em consonância com a literatura, reforçando a aplicabilidade do painel genômico como ferramenta diagnóstica e prognóstica. Genes como *TP53* e *SF3B1* são centrais na classificação e estratificação das SMD segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (WHO) e do Consenso Internacional (ICC), e estão incorporados nos modelos prognósticos mais recentes, como o IPSS-M. No grupo de pacientes com deleção 5q, a avaliação dos genes *SF3B1* e *TP53* foi capaz de adicionar dados cruciais não só para estratificação prognóstica destes pacientes, mas também para avaliação de resposta à terapêutica dirigida, como no caso da utilização de lenalidomida. **Conclusão:** A integração de dados citogenéticos e genômicos por SNG permite caracterização mais precisa das SMD, com impacto direto na definição diagnóstica, estratificação de risco e seleção terapêutica. A presença de mutações em *TP53* e *SF3B1*, especialmente no contexto da deleção 5q, ressalta a importância da genotipagem abrangente no manejo individualizado desses pacientes.

ID - 2246

DESAFIANDO O PROGNÓSTICO FAVORÁVEL: A PROGRESSÃO CLONAL DE UMA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM DEL(20Q) ISOLADA

LZ Caputo^a, MF Sales^b, DZ Caputo^a,
LdLM Perobelli^a

^a Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus
Zerbini (HTEJZ), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Pesquisa Ensino Saúde São Paulo, São
Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Síndrome Mielodisplásica (SMD) com deleção isolada do braço longo do cromossomo 20 (del(20q)) é classicamente associada a um prognóstico favorável, com baixa contagem de blastos, curso indolente e sobrevida prolongada. No entanto, a presença de mutações somáticas, particularmente em genes como *TET2*, *ASXL1*, *TP53* e *RUNX1*, emerge como um fator prognóstico crucial. Esses achados moleculares podem reclassificar o risco da doença, sendo associados a um risco aumentado de progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e a uma menor sobrevida global, mesmo em casos citogeneticamente considerados de baixo risco. A análise molecular detalhada, portanto, é indispensável na avaliação inicial e no acompanhamento de pacientes com SMD, independentemente do perfil citogenético de baixo risco. **Descrição do caso:** Apresentamos o caso de um paciente do sexo masculino, 87 anos, diagnosticado com Síndrome Mielodisplásica (SMD) de baixo risco, apresentando a deleção do cromossomo 20 (del(20q)) como única alteração citogenética. Inicialmente, o paciente apresentava citopenias persistentes, incluindo plaquetopenia leve (84.000 a 69.000/mm³). O mielograma inicial revelou 1,88% de blastos e o cariótipo 46, XY, del(20)(q112)[20]. Durante o período de vigilância ativa, de dezembro de 2022 a dezembro de 2023, o paciente permaneceu estável. Em janeiro de 2025, o quadro clínico evidenciou progressão da doença, com aumento dos blastos medulares para 7,6% e plaquetopenia grave (19.000/mm³). O cariótipo indicou a mesma del(20q) e foi iniciado tratamento com eltrombopague, mas a plaquetopenia persistiu e o paciente desenvolveu equimoses. Em maio de 2025, houve rápida deterioração do estado clínico, com sangramento nasal e plaquetas a 6.000/mm³. Um novo mielograma confirmou a transformação leucêmica, com 14% de blastos medulares. Devido à evolução agressiva e à idade avançada, a equipe médica, em conjunto com a família, optou por direcionar os cuidados para tratamento de suporte e medicina paliativa. Este caso desafia o prognóstico benigno da SMD com del(20q), mostrando rápida evolução e aquisição de mutações (*ASXL1*, *TP53*). Isso reforça a necessidade de monitoramento contínuo e análise molecular para estratificação de risco precisa, justificando a decisão por cuidados paliativos para priorizar o bem-estar do paciente em cenário de alto risco. **Conclusão:** Este caso serve como um lembrete crítico de que a SMD, mesmo com características de baixo risco aparentes, pode ter uma evolução imprevisível. Ele demonstra a necessidade de uma estratificação de risco multifatorial, que integre a citogenética com a análise molecular por sequenciamento de nova geração (NGS). A identificação precoce de mutações