



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

MARCOS AUGUSTO XAVIER DE MELO

**ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DA LEUCEMIA
MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)**

Recife
2024

MARCOS AUGUSTO XAVIER DE MELO

**ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DA LEUCEMIA
MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Juan Luiz Coelho da Silva

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Melo, Marcos Augusto Xavier de.

Aspectos clínicos e moleculares da leucemia mielomonocítica crônica
(LMMC) / Marcos Augusto Xavier de Melo. - Recife, 2024.

50 p. : il., tab.

Orientador(a): Juan Luiz Coelho da Silva

Coorientador(a): Marcos André Cavalcanti Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências.

1. LMMC. 2. Mutações. 3. Aspectos clínicos. 4. Fenótipo. 5. Prognóstico. I.
Silva, Juan Luiz Coelho da. (Orientação). II. Bezerra, Marcos André Cavalcanti.
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

MARCOS AUGUSTO XAVIER DE MELO

**ASPECTOS CLÍNICOS E MOLECULARES DA LEUCEMIA
MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA (LMMC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Juan Luiz Coelho da Silva
Departamento De Genética - UFPE

Msc. Amanda Moreira Gonçalves de Aguiar
Laboratório Central do Centro de Biociências - UFPE

Msc. Gabriela da Silva Arcanjo
Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial - UFPE

Dedico este trabalho à minha família que sempre esteve e estará ao meu lado, sendo meu esteio em todas as situações. Obrigado por tudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Dr. Juan Luiz Coelho, pelos ensinamentos, paciência, atenção e disponibilidade. Suas sugestões foram valiosíssimas e de fundamental importância para a realização deste trabalho. Muito obrigado por tudo.

Ao meu professor e co-orientador Dr. Marcos André, por me apresentar a hematologia e me guiar através dela. Você é parte fundamental da minha jornada acadêmica através dos seus ensinamentos, despertando em mim o interesse pela Hematologia. Ao senhor, muito obrigado por tudo.

Aos meus colegas da graduação e do Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial do LabGen, que me acompanharam nessa longa jornada, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigado por todos os momentos de força de alegria, por acreditarem e não desistirem de mim. Muito obrigado por tudo. Levarei todos vocês em meu coração.

Agradeço também à minha família por todo o suporte. Principalmente aos meus pais, Joaquim Melo e Carmem Gomes, por tudo o que fizeram e fazem por mim. Vocês estiveram comigo nos meus piores e melhores momentos sendo meu esteio, meu apoio maior durante toda a minha jornada acadêmica. Tudo que sou hoje devo à vocês. Obrigado por nunca desistirem de mim e sempre me apoiarem.

Agradeço a todos que fizeram parte dessa caminhada.

Muito obrigado.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”

James R. Sherman

MELO, Marcos Augusto Xavier de. **Aspectos Clínicos e Moleculares da Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC)**. 2024. 50 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) é a forma mais comum de síndrome mielodisplásica/neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP), definida pela OMS como um distúrbio clonal das células-tronco hematopoiéticas. Caracteriza-se por monocitose sustentada no sangue periférico e uma elevada probabilidade de progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). A LMMC é uma neoplasia frequentemente associada ao envelhecimento, com uma média de diagnóstico entre 73 e 75 anos, sendo mais prevalente no sexo masculino. No contexto da hematopoiese clonal, as mutações nos genes *TET2* e *SRSF2* surgem como eventos iniciais precoces. Devido à variabilidade na apresentação clínica da LMMC entre os pacientes, o diagnóstico e a definição de prognóstico podem ser desafiadores. Por isso, uma compreensão mais aprofundada dos subconjuntos de monócitos humanos, das anormalidades cromossômicas e das mutações genéticas somáticas contribui para um diagnóstico mais preciso e um prognóstico aprimorado. Em 2022, a OMS classificou a LMMC com base na contagem de leucócitos, distinguindo entre formas proliferativas (pLMMC) e displásicas (dLMMC) onde a dLMMC apresenta mutações subsequentes nos genes *ASXL1*, *RUNX1*, *SF3B1* e *DNMT3A*, enquanto a pLMMC está associada a mutações como *ASXL1*, *JAK2V617F* e na via RAS, nos quais os pacientes com este fenótipo tendem a ter um desenvolvimento mais agressivo da doença. Adicionalmente, a LMMC pode ser classificada em subtipos LMMC-1 e LMMC-2, de acordo com a contagem de blastos no sangue periférico e na medula óssea. Este trabalho tem como objetivo esclarecer os principais aspectos clínicos e moleculares envolvidos na Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC). Para isso, foi feita uma revisão integrativa de dados objetivos de trabalhos entre os anos de 1996 e 2024 nas seguintes bases científicas: PubMed e Google Acadêmico. A partir disso foi possível estabelecer que as mutações adquiridas no decorrer da doença moldam o fenótipo e a apresentação clínica dos pacientes podendo apresentar desde intolerância ao esforço e hematomas fáceis a lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia e derrames pleuropericárdicos. Dessa forma, é possível concluir que principalmente mutações nos genes *ASXL1* e mutações na via RAS afetam significativamente o prognóstico dos pacientes com LMMC, apresentando diminuição da sobrevida global e uma maior taxa de transformação para LMA.

Palavras-chave: LMMC. Mutações. Aspectos clínicos. Fenótipo. Prognóstico.

MELO, Marcos Augusto Xavier de. **Clinical and Molecular Aspects os Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)**. 2024. 50 pages. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is the most common form of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm (MDS/MPN), defined by the WHO as a clonal disorder of hematopoietic stem cells. It is characterized by sustained monocytosis in the peripheral blood and a high probability of progression to acute myeloid leukemia (AML). CMML is a neoplasm often associated with aging, with a mean diagnosis between 73 and 75 years of age, and is more prevalent in males. In the context of clonal hematopoiesis, mutations in the *TET2* and *SRSF2* genes emerge as early initial events. Due to the variability in the clinical presentation of CMML among patients, diagnosis and prognosis definition may be required. Therefore, a deeper understanding of human monocyte subsets, chromosomal abnormalities and somatic genetic mutations contributes to a more accurate diagnosis and an improved prognosis. In 2022, the WHO classified CMML based on leukocyte count, distinguishing between proliferative (pCMML) and dysplastic (dCMML) forms, where dCMML presents subsequent mutations in the *ASXL1*, *RUNX1*, *SF3B1*, and *DNMT3A* genes, while pCMML is associated with mutations such as *ASXL1*, *JAK2V617F*, and in the RAS pathway, in which patients with this phenotype tend to have a more aggressive development of the disease. In addition, CMML can be conventionally divided into CMML-1 and CMML-2 subtypes, according to the blast count in peripheral blood and bone marrow. This work aims to clarify the main clinical and molecular aspects involved in Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML). For this, an integrative review of objective data from works between the years 1996 and 2024 was carried out in the following scientific databases: PubMed and Google Scholar. From this, it was possible to establish that the lesions acquired during the course of the disease shape the phenotype and clinical presentation of patients, which may range from exercise intolerance and simple hematomas to systemic lesions, hepatosplenomegaly and pleuropericardial effusions. Thus, it is possible to conclude that mainly mutations in the *ASXL1* genes and mutations in the RAS pathway significantly affected the prognosis of patients with CMML, presenting elimination of overall survival and a higher rate of transformation to AML.

Key words: CMML. Mutations. Clinical aspects. Phenotype. Prognosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Padrões de subpopulações de monócitos com base na expressão de CD14 e CD16 em sangue periférico normal, LMMC e monocitose reativa 17
- Figura 2** – Esfregaço de sangue periférico de um paciente com LMMC com transformação blástica 18
- Figura 3** – Análise citoquímica em um aspirado de medula óssea em um paciente com LMMC 19
- Figura 4** – Mecanismos moleculares e celulares de ação dos agentes hipometilantes 31
- Figura 5** – Algoritmo de tratamento de LMMC 33
- Figura 6** – Evolução clonal em pacientes com leucemia mielomonocítica crônica 39
- Figura 7** – Frequências relativas de mutações somáticas em pacientes com LMMC 40

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – 5ª edição da classificação da Organização Mundial da Saúde para diagnóstico da leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). 15
- Tabela 2** – Estratificação de risco para Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC). 25
- Tabela 3** – Artigos sobre aspectos clínicos e moleculares envolvendo a Leucemia Mielomonocítica Crônica. 37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEE	Agente Estimulante de Eritropoetina
ABL	do inglês, <i>Abelson Leukemia Gene</i>
alloHCT	Transplante alogênico de Células-Tronco Humanas
aLMC	Leucemia Mieloide Crônica Atípica
ANCS	Alterações no Número de Cópias Somáticas
ATRA	Ácido All-Trans Retinóico
AZA	Azacitidina
BCR	do inglês, <i>Breakpoint Cluster Region</i>
BDCA	do inglês, <i>Blood Dendritic Cell Antigen</i>
BSC	Melhores Cuidados de Suporte
CAL	Contagem Absoluta de Linfócitos
CALGB	do inglês, <i>Cancer and Leukemia Group B</i>
CALR	Calreticulina
CAM	Contagem Absoluta de Monócitos
CBL	do inglês, <i>Casitas B-lineage lymphoma</i>
CD	do inglês, <i>Cluster of Differentiation</i>
CMI	Células Mieloides Imaturas
CPSS	Sistema de pontuação prognóstica específico da LMMC
CTH	Célula-Tronco Hematopoiética
DAC	Decitabina
DAC-C	Decitabina/Cedazuridina
DECH	Doença do Enxerto versus hospedeiro
dLMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica displásica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNMT1	DNA Metiltransferase-1
DNMT3A	DNA (citosina-5) Metiltransferase-3A
DOA	Dano ao Órgão-Alvo
EGBMT	Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea
EHA	do inglês, <i>European Hematology Association</i>
ELN	do inglês, <i>European Leukemia Net</i>
EPO	Eritropoetina

EZH2	Potenciador de Zeste Homólogo 2
FAB	Grupo Franco-Americano-Britânico
FDA	do inglês, <i>Food and Drug Administration</i>
FGFR1	do inglês, <i>Fibroblast growth factor receptor 1</i>
FLT3	Tirosino-quinase 3 Fms-relacionado
GFM	Grupo Francês de Mielodisplasias
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
HCPI	Hematopoiese Clonal de Potencial Indeterminado
HLA-DR	Antígeno Leucocitário Humano - isótopo DR
HMA	Agentes Hipometilantes
IDH1	Isocitrato Desidrogenase 1
IDH2	Isocitrato Desidrogenase 2
IPSS	do inglês, <i>International Prognostic Scoring System</i>
IWG	do inglês, International Working Group
JAK2	Janus Quinase 2
KMT2A	Histona-Lisina N-Metiltransferase 2 ^a
KRAS	do inglês, <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica
LMMC-TB	Leucemia Mielomonocítica Crônica com transformação blástica
LRA	Lesão Renal Aguda
MDAPS	Sistema Prognóstico MD Anderson
MFP	Mielofibrose Primária
MO	Medula Óssea
MPL	Receptor de Trombopoetina
MS	Mastocitose Sistêmica
NMP	Neoplasia Mieloproliferativa
NRAS	do inglês, <i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCM	Progenitor Comum Mieloide
PCM1	Material Pericentriolar 1
PDGFRA	do inglês, <i>Platelet-derived growth factor receptor A</i>
PDGFRB	do inglês, <i>Platelet-derived growth factor receptor B</i>

pLMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica proliferativa
PLK1	do inglês, <i>Polo Like Kinase 1</i>
pSTAT5	Transdutor de Sinal Fosforilado e Ativador de Transcrição
PTPN11	Proteína Tirosina Fosfatase Não Receptora Tipo 11
PV	Policitemia Vera
RC	Resposta Completa
RNA	Ácido Ribonucleico
RNR	Ribonucleotídeo Redutase
RUNX1	do inglês, <i>RUNX family transcription factor 1</i>
SETBP1	Proteína de Ligação SET 1
SF3B1	Subunidade 1 do fator de splicing 3B
SG	Sobrevida Global
SIAD	Síndrome Inflamatória/Doença Autoimune
SLL	Sobrevida Livre de Leucemia
SMD	Síndrome Mielodisplásica
SP	Sangue Periférico
SRSF2	Fator de splicing2 rico em serina/arginina
TET2	do inglês, <i>Tet methylcytosine dioxygenase 2</i>
TP53	Proteína de Tumor p53
TRC	Taxa de Remissão Completa
TRG	Taxa de Resposta Global
t-LMMC	Leucemia Mielomonocítica Crônica relacionada à terapia
U2AF1	do inglês, <i>U2 small nuclear RNA auxiliaryfactor 1</i>

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	12
1	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
1.1	Leucemia Mielomonocítica Crônica.....	13
1.2	Diagnóstico.....	14
1.2.1	Citometria de Fluxo.....	16
1.2.2	Histopatologia e Imunohistoquímica.....	18
1.2.3	Citogenética.....	20
1.2.4	LMMC Oligomonocítica e outras entidades pré-LMMC.....	21
1.3	Modelos Prognósticos e Estratificação de Risco.....	22
1.3.1	Modelo IPSS e MDAPS.....	22
1.3.2	Modelo CPSS.....	23
1.3.3	Modelo Mayo Clinic.....	24
1.3.4	Modelo GFM.....	24
1.3.5	Modelo Molecular Mayo.....	25
1.3.6	Modelo CPSS-Mol.....	25
1.4	Terapia Adaptada ao Risco.....	27
1.4.1	Baixo Risco.....	27
1.4.2	Intermediário e Alto Risco.....	29
1.4.2	Uso de Agentes Hipometilantes (HMA).....	31
1.4.5	Novas terapias dirigidas à LMMC.....	34
2	OBJETIVOS.....	36
3	METODOLOGIA.....	37
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38
5	CONCLUSÃO.....	43
	REFERÊNCIAS.....	44

INTRODUÇÃO

A leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é definida como um distúrbio clonal das células-tronco hematopoiéticas, caracterizado pela presença de monocitose no sangue periférico (SP) sustentada por mais de três meses ($\geq 0,5 \times 10^9/L$; monócitos $\geq 10\%$ da contagem total de glóbulos brancos), associada a características displásicas na medula óssea (MO) (ARBER, 2022). Devido à sobreposição das características das síndromes mielodisplásicas (SMD) e das neoplasias mieloproliferativas (NMP), a classificação da LMMC como uma entidade neoplásica única tem sido objeto de várias modificações desde o estudo do grupo Franco-Americano-Britânico (FAB) em 1982 (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Em virtude de evidências recentes que demonstram diferenças clínicas, morfológicas e moleculares, a OMS, em 2022, propôs a categorização da LMMC em subtipos "proliferativo" (pLMMC) e "displásico" (dLMMC), com base em uma contagem de glóbulos brancos $\geq 13 \times 10^9/L$ para a pLMMC (CARR et al., 2021). Além disso, em relação à porcentagem de blastos no SP e na MO, a LMMC pode ser subclassificada em duas categorias: (a) LMMC-1 (menos de 5% de blastos no SP, incluindo promonócitos, e menos de 10% de blastos na MO) e (b) LMMC-2 (5-19% de blastos no SP, incluindo promonócitos, e 10-19% de blastos na MO, com a presença de bastonetes de Auer) (ARBER, 2022).

A idade mediana para o diagnóstico de LMMC é de aproximadamente 73 a 75 anos, com uma preponderância masculina. A incidência exata da LMMC permanece desconhecida, mas é estimada em quatro casos por 100.000 pessoas anualmente (PATNAIK et al., 2013). Ademais, casos de LMMC relacionados à terapia (t-LMMC) foram descritos, representando cerca de 10% de todos os casos de LMMC, e estão associados a prognósticos clínicos desfavoráveis, assim como suas contrapartes nas SMD (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC)

A Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) é uma das doenças mieloides neoplásicas híbridas nas quais um componente mieloproliferativo coexiste com hematopoiese ineficaz, levando à citopenia. é a doença mais comum da classe das síndromes mielodisplásicas/neoplasias mieloproliferativas (SMD/NMP), as quais são definidas por doenças mieloides neoplásicas híbridas em que um componente mieloproliferativo coexiste com hematopoiese ineficaz, levando à citopenia (ARBER, 2022).

Tendo uma incidência estimada de 0,6 por 100.000 pessoas nos Estados Unidos, a LMMC trata-se de um distúrbio clonal das células-tronco hematopoiéticas, caracterizado por monocitose sustentada no sangue periférico (SP) ($\geq 0,5 \times 10^9/L$ e $\geq 10\%$ da contagem diferencial de leucócitos) e uma predisposição inerente à transformação em leucemia mieloide aguda, afetando até 15% dos pacientes para o intervalo de 3 a 5 anos (PATNAIK; TEFFERI, 2023).

Histologicamente, a LMMC é classificada em três categorias: LMMC-0 (menos de 2% de blastos no SP e menos de 5% de blastos na MO), LMMC-1 (2–4% de blastos no SP e/ou 5–9% de blastos na MO) e LMMC-2 (5–19% de blastos no SP e/ou 10–19% de blastos na MO, ou presença de bastonetes de Auer) (FONTANA, 2023).

Contudo, estudos recentes demonstraram que o impacto prognóstico da LMMC-0 e da LMMC-1 é virtualmente idêntico. Além disso, a classificação dos pacientes com LMMC como LMMC-0 ou LMMC-1 requer uma contagem precisa de células blásticas em número reduzido, o que se torna particularmente desafiador no contexto da LMMC, onde os blastos incluem promonócitos, dificultando a distinção dos monócitos anormais. Por estas razões, a classificação da OMS de 2022 reverteu para um sistema de dois níveis, conforme a quarta edição, designando LMMC-1 (menos de 5% de blastos no SP e menos de 10% na MO) e LMMC-2 (5–19% de blastos no SP, 10–19% na MO, ou presença de bastonetes de Auer), incorporando, assim, os casos de LMMC-0 ao grupo LMMC-1 (ARBER, 2022).

Com base na contagem de leucócitos, a classificação FAB distingue a LMMC em dois subtipos: LMMC proliferativa (pLMMC), com contagem de leucócitos $\geq 13 \times$

$10^9/L$, e LMMC displásica (dLMMC), com contagem de leucócitos $< 13 \times 10^9/L$. O subtipo pLMMC apresenta um prognóstico desfavorável, caracterizado por uma maior taxa de transformação em LMA, manifestando-se como monocitose, frequentemente associada a esplenomegalia e/ou leucocitose (ELENA et al., 2016).

Existem diversos modelos prognósticos para a LMMC; no entanto, o modelo molecular do sistema de pontuação prognóstica específico para LMMC (escore molecular CPSS) é o mais relevante, pois incorpora a porcentagem de blastos na MO, o subtipo FAB de LMMC (leucócitos $> 13 \times 10^9/L$), a necessidade de suporte transfusional e a presença de marcadores genéticos (*ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS*, *SETBP1* e anormalidades citogenéticas) como fatores de risco (FONTANA, 2023).

1.2 Diagnóstico

A idade mediana para o diagnóstico da LMMC é de 73 a 75 anos, com uma preponderância do sexo masculino, sendo o seu diagnóstico predominantemente morfológico (FONTANA, 2023). A forma clássica de LMMC é definida pelos seguintes critérios de pré-requisito: (a) monocitose absoluta persistente no SP (pelo menos 3 meses) ($\geq 0,5 \times 10^9/L$) e monocitose relativa ($\geq 10\%$ dos leucócitos no SP); (b) exclusão de leucemia *BCR-ABL1+*, NMP clássica e todas as outras neoplasias hematológicas que podem servir como fonte primária de monocitose; e (c) uma contagem de células blásticas de 0-19% em esfregaços de SP e/ou MO e exclusão de todos (outros) sinais histopatológicos, morfológicos, fenotípicos, moleculares e citogenéticos que se qualificam como evidência de LMA (VALENT et al., 2019).

A monocitose desempenha um papel importante no diagnóstico da LMMC, sendo fundamental descartar sua origem por causas reativas antes de iniciar uma investigação diagnóstica para a doença. Ela pode resultar de diversas etiologias não malignas, incluindo doenças infecciosas, como tuberculose, infecções fúngicas crônicas e endocardite bacteriana subaguda, bem como infecções virais ou por protozoários. Distúrbios do tecido conjuntivo, como lúpus eritematoso sistêmico e sarcoidose, e distúrbios do armazenamento lipídico também devem ser considerados (PATNAIK et al., 2022).

Adicionalmente, a fase de recuperação após uma infecção aguda (geralmente viral) ou a regeneração da medula óssea após quimioterapia também são comumente associadas à monocitose. Após a exclusão dessas etiologias, deve-se

considerar a possibilidade de distúrbios hematopoiéticos clonais definidos molecularmente (PATNAIK et al., 2022).

Com a identificação de um marcador clonal, é necessário excluir mimetizadores clonais, como a leucemia mieloide crônica (LMC), que se caracteriza pela presença do cromossomo Filadélfia e pelo oncogene de fusão *BCR-ABL1*, além de neoplasias mieloides associadas a rearranjos em *PDGFRA*, *PDGFRB* ou *FGFR1*, ou a fusão *PCM1-JAK2*, especialmente em casos que apresentam eosinofilia periférica. Da mesma forma, NMPs como mastocitose sistêmica (MS), policitemia vera (PV) e mielofibrose primária (MFP) também podem ser associadas à monocitose periférica (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021). A **Tabela 1** abaixo apresenta os critérios diagnósticos para LMCC.

Variável	5ª Edição da Classificação da OMS
Contagem absoluta de monócitos	^b CAM $\geq 0,5 \times 10^9/L$ com monócitos sendo $\geq 10\%$ do diferencial
Citopenias	Não especificado
Clonalidade	Cariótipo anormal e/ou presença de mutação iniciadora mieloide
Categorização LMCC	^a LMCC – 1: $< 5\%$ blastos de SP e $< 10\%$ de blastos de MO; LMCC – 2: 5% A 19% de blastos de SP e 10% a 19% de blastos na MO, ou a presença de bastonetes de Auer. Leucócitos $< 13 \times 10^9/L$ - dLMCC Leucócitos $\geq 13 \times 10^9/L$ - pLMCC
Aspirado e biópsia de medula óssea	Displasia presente em ≥ 1 linhagem celular ^b $< 20\%$ blastos
Citometria de Fluxo baseada em reparticionamento de monócitos	Presença de monócitos clássicos (M01) $> 94\%$

Critérios de exclusão	^b BCR::ABL1 MPN Neoplasias mieloides/linfóides com fusões de tirosina quinase
-----------------------	--

Tabela 1 - 5ª edição da classificação da Organização Mundial da Saúde para diagnóstico da leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). ^aNa LMMC, os promonócitos são considerados equivalentes de blastos e devem ser incluídos na contagem de blastos. ^bCritérios pré-requisitos da OMS para o diagnóstico de LMMC. Adaptado de Patnaik; Tefferi (2024).

1.2.1 Citometria de Fluxo

Os monócitos humanos podem ser classificados em três subconjuntos: Clássico (CD14+/CD16-), Intermediário (CD14+/CD16+) e Não Clássico (CD14low/CD16+). Essas subpopulações exibem distintos perfis de expressão gênica, expressão de receptores de quimiocinas, dependências metabólicas e atividades fagocíticas, com os monócitos clássicos representando aproximadamente 85% da população monocitária em condições saudáveis (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Em um estudo recente, os investigadores utilizaram citometria de fluxo multiparamétrica para identificar uma assinatura diagnóstica de LMMC, avaliando os subconjuntos de monócitos. Os pacientes diagnosticados com LMMC segundo os critérios da OMS apresentaram uma fração aumentada do subconjunto Clássico de monócitos (CD14+/CD16+) em comparação com doadores saudáveis, pacientes com monocitose reativa e aqueles com malignidades hematológicas (Figura 1). Essa alteração na distribuição dos monócitos ocorreu independentemente da idade, do número absoluto de monócitos circulantes, do status fenotípico (proliferativo ou displásico) e das mutações genéticas somáticas (PATNAIK et al., 2024).

Por outro lado, pacientes com monocitose reativa demonstraram um aumento nos subconjuntos de monócitos Intermediário e Não Clássico, juntamente com uma diminuição na fração de monócitos Clássicos. Dessa forma, uma fração clássica de monócitos superior a 94%, validada por múltiplos grupos independentes, emerge como uma característica altamente sensível e específica, sendo especialmente útil em casos ambíguos nos quais a LMMC está incluída no diagnóstico diferencial e não há evidências de anormalidades clonais (PATNAIK et al., 2024).

Além disso, essa técnica tem se mostrado eficaz na diferenciação entre a monocitose associada à LMMC e aquela observada em pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMP), assim como na identificação de pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD) que apresentam contagens de monócitos inferiores a $1 \times 10^9/L$ e que eventualmente evoluem para LMMC. Entretanto, o desempenho deste ensaio em pacientes com doenças inflamatórias concomitantes é significativamente reduzido. A inflamação pode levar a um aumento nos subconjuntos intermediários de monócitos, acompanhado por uma diminuição na fração clássica abaixo do limite de 94%, o que pode mascarar a assinatura da LMMC. Esses pacientes podem apresentar um padrão “bulboso” característico ao plotar CD14 e CD16, o que pode parcialmente melhorar o desempenho diagnóstico do reparticionamento de monócitos para a LMMC (PATNAIK et al., 2024).

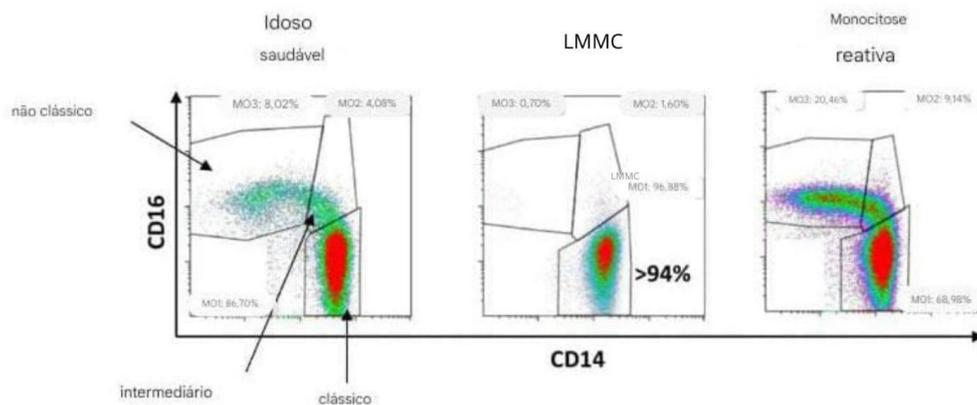


Figura 1 - Padrões de subpopulações de monócitos com base na expressão de CD14 e CD16 em sangue periférico normal, LMMC e monocitose reativa. MO1: Monócitos clássicos; MO2: Monócitos Intermediários; MO3: Monócitos não-clássicos. Adaptado de Itzykson et al. (2017)

1.2.2 Histopatologia e Imunohistoquímica

Não existe um único achado patognomônico para o diagnóstico de LMMC. As biópsias de medula óssea frequentemente revelam hiper celularidade, com hiperplasia granulocítica e displasia de leve a moderada. Embora a proliferação monocítica possa estar presente, sua avaliação muitas vezes é complexa, sendo recomendados estudos imuno-histoquímicos para facilitar a identificação de monócitos e seus precursores (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Cerca de 80% dos pacientes apresentam micromegacariócitos com contornos e lobulações nucleares anormais, e aproximadamente 30% podem apresentar aumento da fibrose reticulínica na MO. Além disso, cerca de 30% dos pacientes

podem demonstrar nódulos compostos por células dendríticas plasmocitoides maduras, que são clonais (CD123+, linhagem negativa, CD45+, CD11c+, CD33+, *HLA-DR+*, *BDCA-2+* e *BDCA-4+*). Essas células frequentemente apresentam mutações na via RAS, preditivas de uma sobrevida livre de leucemia (SLL) inferior (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Os promonócitos são reconhecidos como precursores monocíticos caracterizados por um núcleo delicadamente enrolado, dobrado ou estriado, com cromatina finamente dispersa e um nucléolo pequeno, indistinto ou ausente, além de citoplasma finamente granuloso (Figura 2). A identificação desses tipos celulares exige experiência, sendo necessário somá-los à contagem de blastos (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

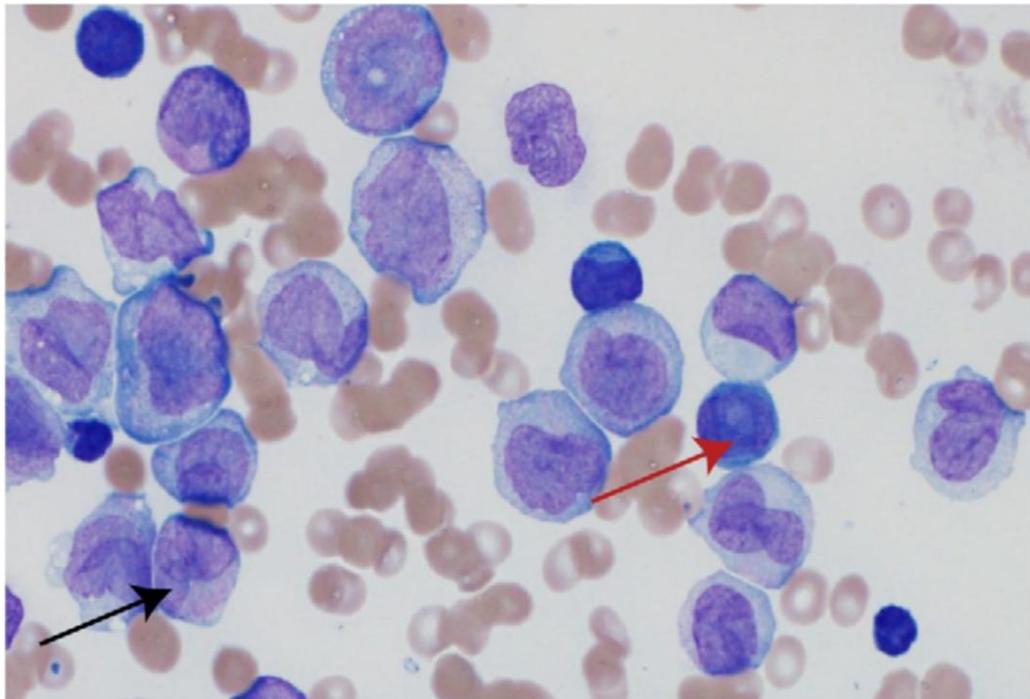


Figura 2 - Esfregaço de sangue periférico de um paciente com LMMC com transformação blástica (LMA secundária), demonstrando promonócitos (seta preta) e mieloblastos (seta vermelha). Adaptado de Patnaik; Tefferi (2024).

Na imunofenotipagem por imunohistoquímica, as células anormais na MO frequentemente expressam antígenos mielomonocíticos, como CD13 e CD33, com expressão variável de CD14, CD68 e CD64. Marcadores de expressão aberrante podem incluir CD2, CD15, CD56, além da diminuição na expressão de CD14, CD13, *HLA-DR*, CD64 ou CD36. A presença de mieloblastos pode ser frequentemente detectada pela expressão de CD34. Os marcadores mais confiáveis na imunohistoquímica incluem CD68R e CD163 (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Na análise citoquímica (Figura 3), os monócitos geralmente são positivos para esterases inespecíficas e lisozimas, enquanto os precursores granulocíticos costumam ser positivos para lisozima e cloroacetato de esterase, o que pode auxiliar na diferenciação da LMMC de outras neoplasias mieloproliferativas (NMP), como a Leucemia Mielóide Crônica (LMC) e a LMC atípica, nas quais a monocitose na MO é incomum (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

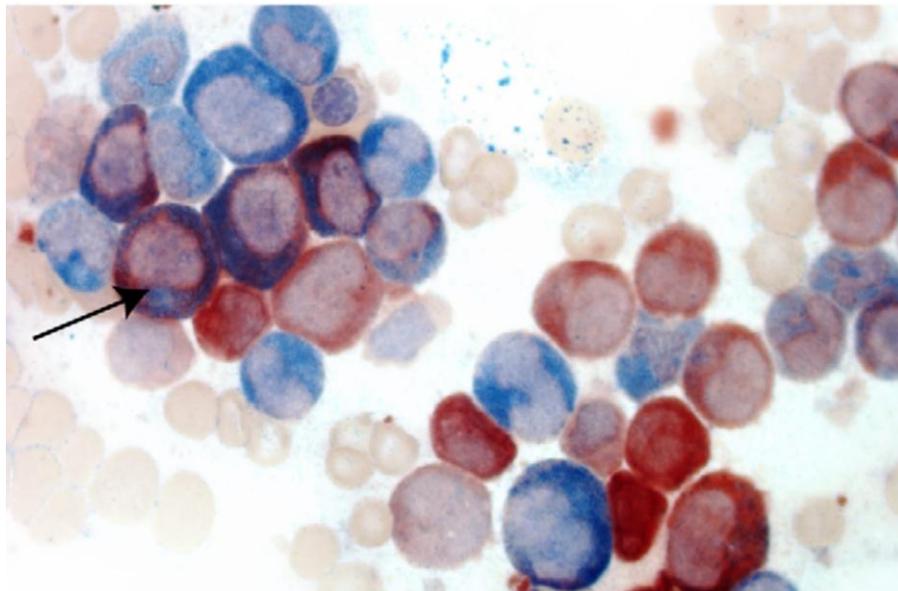


Figura 3 - Análise citoquímica em um aspirado de medula óssea em um paciente com LMMC usando a coloração de Esterase Dupla (alfa naftil butirato esterase e cloroacetato esterase) demonstrando monócitos displásicos assumindo ambas as cores (azul e vermelho tijolo). Granulócitos normais coram em azul brilhante, enquanto monócitos normais coram em vermelho tijolo. Ampliação de 400. Adaptado de Patnaik; Tefferi (2024)

Os critérios diagnósticos para LMMC impõem um elevado ônus à presença de monocitose no sangue periférico. Como discutido, a monocitose pode estar associada a uma variedade de causas reativas e clonais. A monocitose reativa persistente, acompanhada de displasia na medula óssea, pode, por vezes, ser erroneamente rotulada como LMMC. De maneira similar, pacientes com LMMC que apresentam displasia progressiva ou esplenomegalia podem desenvolver citopenias no sangue periférico com displasia e, apesar de apresentarem monocitose, podem não atender aos critérios diagnósticos para LMMC (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

A monocitose na MO pode ser observada em pacientes com displasia subjacente e, embora esses pacientes possam eventualmente progredir para LMMC, neste ponto, a monocitose na MO não é incorporada ao algoritmo diagnóstico (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

1.2.3 Citogenética

Anormalidades citogenéticas clonais são identificadas em aproximadamente 20-30% dos pacientes com LMMC. Entre as alterações mais frequentes, destacam-se: trissomia do cromossomo 8, perda do cromossomo Y (-Y), anomalias no cromossomo 7 (incluindo monossomia 7 e deleções em 7q), trissomia do cromossomo 21 e cariótipos complexos (PATNAIK; TEFFERI, 2022).

Além disso, um estudo internacional de grande escala analisou 409 pacientes com LMMC em relação a anormalidades citogenéticas e moleculares. Dentre esses pacientes, 30% apresentaram cariótipo anormal, com as anomalias mais comuns sendo: +8 (23%), -Y (20%), -7/del(7q) (14%), -20q (8%), +21 (8%) e der(3q) (8%) (WASSIE et al. 2014).

Uma análise de sobrevida utilizando um modelo de passo a passo, resultou na definição de três categorias distintas de risco citogenético: alto (incluindo cariótipos complexos e monossômicos), intermediário (todas as anormalidades não incluídas nos grupos de alto ou baixo risco) e baixo (cariótipo normal, único Y e único der(3q)). As sobrevidas medianas para essas categorias foram de 3 meses (alto risco, HR 8,1; IC 95% 4,6–14,2), 21 meses (risco intermediário, HR 1,7; IC 95% 1,2–2,3) e 41 meses (baixo risco), conforme estabelecido pelo sistema de estratificação de risco citogenético Mayo-French (PATNAIK; TEFFERI, 2024)

1.2.4 LMMC Oligomonocítica e outras entidades pré-LMMC

Existe uma população de pacientes com neoplasia mieloide que apresentam características compatíveis com a LMMC, atendendo a todos os critérios definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2016, exceto pela presença de contagem absoluta de monócitos (CAM) $\geq 1 \times 10^9/L$. Essa observação levou à definição de uma nova entidade denominada LMMC oligomonocítica (LMMC-O), considerada uma variante e uma potencial pré-fase da LMMC genuína (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

Os critérios diagnósticos para LMMC-O foram propostos oficialmente por um grupo de consenso internacional em 2019 e incluem: 1) monocitose persistente no sangue periférico por mais de 3 meses, com valores entre $0,5-0,9 \times 10^9/L$ e uma monocitose relativa de $\geq 10\%$ do total de leucócitos circulantes; 2) exclusão de outras

neoplasias da medula óssea que poderiam ser a fonte primária da monocitose crônica persistente; e 3) presença de blastos em <20% tanto no SP quanto na medula óssea, excluindo qualquer evidência de LMA. Os pacientes também devem atender ao critério morfológico de displasia, observado em pelo menos 10% das células das linhagens eritroide, neutrofílica ou megacariocítica na MO, ou apresentar outras características que suportem o diagnóstico de LMMC, como anomalias cromossômicas associadas à LMMC, estudos histológicos/imuno-histoquímicos, análises de subconjuntos de monócitos ou a presença de mutações (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

Contudo, a 5ª edição da classificação da OMS (2022) reduziu o limite de monocitose absoluta na LMMC para $0,5 \times 10^9/L$, levando à mesclagem da LMMC-O com a LMMC clássica, conforme definida na classificação de 2017, agora referida como LMMC-1, sem reconhecimento como um subtipo separado. Essa alteração foi apoiada por estudos que demonstraram que a LMMC-O é clinicamente e citogeneticamente semelhante à LMMC clássica, mas distinta da síndrome mielodisplásica (ZHAO, 2024).

Entretanto, investigações recentes sugerem que a LMMC-O apresenta um prognóstico significativamente melhor em comparação à LMMC clássica e deve ser considerada um subtipo independente de LMMC. Argumenta-se que, entre os dois subtipos da LMMC clássica, pLMMC está mais frequentemente associada a mutações da via RAS, resultando em um prognóstico menos favorável em comparação à dLMMC (ZHAO, 2024).

Em um estudo retrospectivo, observou-se que uma menor proporção de casos de LMMC-O apresentava mutações na via RAS (21%) em comparação à dLMMC (42%) e pLMMC (62%). Conseqüentemente, pacientes com LMMC-O demonstraram uma sobrevida mais prolongada em relação aos subtipos dLMMC e pLMMC (CASTAÑO-DIEZ, 2024).

1.3 Modelos Prognósticos e Estratificação de Risco

1.3.1 Modelos IPSS e MDAPS

Numerosos modelos prognósticos foram desenvolvidos para a LMMC. Entretanto, a aplicabilidade do International Prognostic Scoring Systems (IPSS) e do

IPSS-revisado é limitada, uma vez que esses modelos foram predominantemente elaborados para pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD), excluindo aqueles com LMMC proliferativa (pLMMC) (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

O sistema prognóstico do MD Anderson (MDAPS) é especificamente voltado para a LMMC e identificou diversos preditores independentes de sobrevida global inferior, incluindo: nível de hemoglobina (Hb) inferior a 12 g/dL, presença de células mieloides imaturas (CMI), contagem absoluta de linfócitos (CAL) superior a $2,5 \times 10^9/L$ e porcentagem de blastos na medula óssea (MO) superior a 10% (ONIDA et al., 2002).

Subsequentemente, o MDAPS foi aplicado a 212 pacientes com LMMC no registro de Düsseldorf. Em uma análise univariada, as CMI circulantes não demonstraram impacto prognóstico significativo; contudo, na análise multivariada, foram identificados como preditores independentes: níveis elevados de lactato desidrogenase (LDH), contagem de blastos na medula óssea superior a 10%, sexo masculino, níveis de hemoglobina inferiores a 12 g/dL e contagem absoluta de linfócitos superior a $2,5 \times 10^9/L$ (GERMING et al., 2002).

O Global MDAPS, desenvolvido em 2008, abrange pacientes com SMD de novo, SMD secundária e LMMC. Entre os fatores prognósticos independentes incluídos neste modelo estão: idade avançada, desempenho funcional comprometido, trombocitopenia, anemia, aumento da contagem de blastos na MO, leucocitose superior a $20 \times 10^9/L$, anormalidades no cromossomo 7 ou citogenéticas complexas, além de histórico prévio de transfusões de glóbulos vermelhos. Este modelo identificou quatro grupos prognósticos, com sobrevida mediana de 54 meses (baixo risco), 25 meses (risco intermediário-1), 14 meses (risco intermediário-2) e 6 meses (alto risco), respectivamente (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

1.3.2 Modelo CPSS

O sistema de estratificação de risco citogenético específico para LMMC (CPSS) identificou quatro variáveis prognósticas relevantes para a sobrevida global e a sobrevida livre de leucemia: subtipos de LMMC conforme a classificação FAB e OMS, dependência de transfusões de glóbulos vermelhos e o sistema espanhol de estratificação de risco citogenético (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

O CPSS classifica os pacientes em três categorias: alto risco (incluindo trissomia 8, anomalias do cromossomo 7 ou cariótipo complexo); risco intermediário (abrangendo todas as anomalias cromossômicas, exceto aquelas categorizadas como alto e baixo risco); e baixo risco (cariótipo normal ou presença de -Y). As taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos para cada grupo são de 4%, 26% e 35%, respectivamente (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

1.3.3 Modelo Mayo Clinic

A identificação de mutações genéticas na LMMC levou ao desenvolvimento de modelos prognósticos moleculares. Um estudo conduzido pela Mayo Clinic analisou diversos parâmetros, incluindo as mutações missense, frameshift e nonsense no gene *ASXL1*. Na análise multivariada, os fatores de risco associados à sobrevivência incluíram hemoglobina inferior a 10 g/dL, contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$, contagem absoluta de monócitos (superior a $10 \times 10^9/L$ e a presença de células mieloides imaturas circulantes (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

As mutações em *ASXL1* não impactaram a sobrevida global nem a sobrevida livre de leucemia. Este estudo culminou na criação do modelo prognóstico da Mayo, que classifica os pacientes em três categorias de risco: baixo (0 fatores de risco), intermediário (1 fator de risco) e alto (≥ 2 fatores de risco), com sobrevidas medianas de 32, 18,5 e 10 meses, respectivamente (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

1.3.4 Modelo GFM

O modelo do Grupo Francês de Mielodisplasias atribui três pontos adversos para uma contagem de leucócitos superior a $15 \times 10^9/L$ e dois pontos adversos para cada um dos demais fatores de risco, resultando em uma estratificação em três níveis: baixo (0–4 pontos), intermediário (5–7 pontos) e alto (8–12 pontos), com sobrevidas medianas correspondentes de 56, 27,4 e 9,2 meses (PATNAIK; TEFFERI, 2024). É importante observar que no estudo francês apenas as mutações nonsense e frameshift foram incluídas.

Para elucidar ainda mais a relevância prognóstica das mutações em *ASXL1*, uma coorte colaborativa internacional de 466 pacientes com LMMC foi analisada. Na análise univariada, observou-se que as mutações em *ASXL1* (*nonsense* e

frameshift) impactaram negativamente a sobrevida. Em uma análise multivariada, as mutações em *ASXL1*, a contagem absoluta de monócitos superior a $10 \times 10^9/L$, hemoglobina inferior a 10 g/dL, contagem de plaquetas inferior a $100 \times 10^9/L$ e a presença de células mieloides imaturas circulantes foram identificadas como preditores independentes de uma sobrevida global encurtada (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

1.3.5 Modelo Molecular Mayo

Um modelo prognóstico baseado em coeficiente de regressão foi desenvolvido, considerando cinco fatores de risco, e classifica os pacientes em quatro categorias de risco: alto (≥ 3 fatores de risco; HR 6,2, IC 95% 3,7–10,4), intermediário-2 (2 fatores de risco; HR 3,4, IC 95% 2,0–5,6), intermediário-1 (1 fator de risco; HR 1,9, IC 95% 1,1–3,3) e baixo (sem fatores de risco). As respectivas sobrevidas medianas para cada categoria são de 16, 31, 59 e 97 meses (PATNAIK et al., 2014).

1.3.6 Modelo CPSS-Mol

Recentemente, o modelo de estratificação de risco citogenético específico para LMMC (CPSS) foi atualizado para incluir anormalidades moleculares, resultando na criação do CPSS-Mol. Este novo modelo incorpora mutações como *ASXL1*, *RUNX1*, *NRAS* e *SETBP1*, além dos escores citogenéticos previamente estabelecidos. Cada mutação contribui para o escore genético, sendo atribuído um ponto para o escore genético intermediário 1, leucócitos $\geq 13 \times 10^9/L$, blastos na medula óssea (BM) $\geq 5\%$ e dependência de transfusão de glóbulos vermelhos; dois pontos para escore genético intermediário 2; e três pontos para um escore genético de alto risco (PATNAIK; TEFFERI, 2022).

O CPSS-Mol é o modelo mais utilizado atualmente, e estratifica os pacientes com LMMC em quatro categorias de risco: baixo (0 fatores de risco), intermediário 1 (1 fator de risco), intermediário 2 (2–3 fatores de risco) e alto (≥ 4 fatores de risco), com sobrevidas medianas de não alcançada, 64, 37 e 18 meses, respectivamente. As taxas de transformação leucêmica em quatro anos são de 0%, 3%, 21% e 48% para cada categoria (PATNAIK; TEFFERI, 2022).

A **Tabela 2** destaca os modelos prognósticos específicos para LMMC, juntamente com seus componentes relevantes.

Modelo	Categorias de Risco		Sobrevida	Fatores de Risco
Sistema de Estratificação de Risco Citogenético LMMC-Específico (CPSS)	Baixo Risco		SG de 35% em 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> Normal ou perda isolada do Y;
	Risco Intermediário		SG de 26% em 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> Todos os outros;
Sistema de Estratificação de Risco Citogenético Mayo-French	Alto Risco		SG de 4% em 5 anos	<ul style="list-style-type: none"> Trissomia do 8, anormalidades do cromossomo 7 ou cariótipo complexo;
	Baixo Risco		SM de 41 meses	<ul style="list-style-type: none"> Normal, sole -Y and der(3q);
	Risco Intermediário		SM de 21 meses	<ul style="list-style-type: none"> Todas as anormalidades que não estão classificadas em Alto ou Baixo Risco;
Modelo Molecular Mayo (MMM)	MMM	Alto Risco	SM de 3 meses	<ul style="list-style-type: none"> Cariótipos Complexos e Monossomais;
		Baixo Risco (0 pontos)	SM de 97 meses	<ul style="list-style-type: none"> CAM > 10×10^9 (2 pontos); Presença de CIM (2 pontos); Nível de Hemoglobina <10 g/dl (2 pontos); Mutação ASXL1 (1,5 pontos); Contagem de Plaquetas $100 \times 10^9/L$ (1,5 pontos).
		Risco Intermediário-1 (1,5- >2,5 pontos)	SM de 59 meses	
		Risco Intermediário-2 (2,5- 4,5 pontos)	SM de 31 meses	
Alto Risco (≥ 5 pontos)	SM de 16 meses			
Grupo Francophone de Mielodisplasias (GFM)	GFM	Baixo Risco (0-4 pontos)	SM de 65 meses	<ul style="list-style-type: none"> CGB > $15 \times 10^9/L$ (3 pontos); Mutações ASXL1 (2 pontos); Idade > 65 anos (2 pontos); Níveis de Hemoglobina de 10 g/dl em mulheres e 11 g/dl em homens (2 pontos).
		Risco Intermediário (5-7 pontos)	SM de 28 meses	
		Alto Risco (8-12 pontos)	SM de 17 meses	

Sistema de Pontuação de Prognóstico LMMC-Específico (CPSS-Mol)	Score CPSS	Pontos por status de mutação		+	Pontos do cariótipo baseado em CPSS		=	Risco genético					
												p	
													0
													1
													2
		sel.	mut		Normal ou -Y	0							
					Todas as outras anormalidades	1							
	ASXL1	0	1		Trissomia do 8, Monossômico, Complexo	2							
	NRAS	0	1										
	RUNX1	0	2										
	SETBP1	0	1										
	CPSS - MOL	Categorias de risco		TT-LMA	SM em Meses	Pontuação CPSS-Mol		0	1	2	3		
Baixo (0 pontos)		0%	Não Alcançada		• Subtipo OMS	LMMC-1	LMMC-2						
Intermediário-1 (1-2 pontos)		8%	64		• Subtipo FAB	dLMMC	pLMMC						
Intermediário-2 (2-3 pontos)		24%	37		• Risco Genético	Baixo	Int-1	Int-2	Alto				
Alto (≥ 4 pontos)		52%	18		• Transfusão de RBC	Não	Sim						

Tabela 2 - Estratificação de Risco para Leucemia Mielomonocítica Crônica. SG: sobrevida global; SM: sobrevida mediana; CAM: contagem absoluta de monócitos, CMI: células mieloides imaturas; CGB: contagem de glóbulos brancos; sel: selvagem; mut: mutante; OMS: Organização Mundial da Saúde; FAB: classificação franco-americana e britânica. Adaptado de Patnaik et al. (2022).

1.4 Terapia Adaptada ao Risco

1.4.1 Baixo Risco

Em geral, para pacientes assintomáticos classificados como de baixo risco e sem evidência de risco futuro de dano a órgãos-alvo (DOA), recomenda-se a observação clínica, a fim de evitar toxicidades desnecessárias e mortalidade associada ao tratamento precoce. Uma análise retrospectiva foi realizada com 313 pacientes diagnosticados com LMMC, visando avaliar a correlação entre leucocitose e o aumento do risco de DOA (HUNTER et al., 2018). A maioria dos casos foi

classificada segundo os critérios da OMS de 2016 como LMMC-0 (54%), sendo a lesão renal aguda (LRA) o tipo mais comum de DOA detectada (37%) (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

Foi observado que níveis elevados de leucócitos e contagem absoluta de monócitos (CAM) estavam associados à LRA, e essa associação permaneceu significativa quando avaliada em relação a todos os eventos de DOA. A coorte foi estratificada em quartis com base na relação entre leucócitos e CAM, e apenas o primeiro quartil (com pico de leucócitos em $33,95 \times 10^9/L$ e pico de CAM em $5,4 \times 10^9/L$) mostrou-se significativamente associado a eventos combinados de DOA ($p < 0,002$) (HUNTER et al., 2018).

Além disso, pacientes com contagem de leucócitos superior a $33,95 \times 10^9/L$ no momento do diagnóstico, tratados com hidroxiureia, apresentaram uma melhora significativa na sobrevida global (22,6 meses em comparação a 12,4 meses, HR: 0,35, $p = 0,0006$); esse benefício não foi observado em pacientes com contagens de leucócitos mais baixas. Com base nesses achados, foi recomendado o uso de agentes citorredutores para mitigar os riscos de DOA, mesmo em pacientes assintomáticos com leucócitos $\geq 35 \times 10^9/L$ (HUNTER et al., 2018).

Para pacientes sintomáticos de baixo risco, a terapia indicada deve ser direcionada ao alívio dos sintomas. Características proliferativas como leucócitos elevados e esplenomegalia podem ser tratadas com hidroxiureia (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

Um estudo randomizado comparando hidroxiureia a etoposídeo em pacientes com LMMC e características proliferativas foi encerrado na primeira análise intermediária, após ser demonstrada clara superioridade da hidroxiureia (taxa de resposta de 60% e sobrevida mediana de 20 meses, em comparação a 36% e 9 meses para etoposídeo; ambas as comparações foram estatisticamente significativas) (WATTEL et al., 1996).

Pacientes de baixo risco que apresentem características displásicas, especialmente aqueles com anemia sintomática, podem se beneficiar do uso de agentes estimulantes de eritropoetina (AEE), desde que o nível basal de eritropoetina (EPO) seja inferior a 500 UI/L (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

1.4.2 Intermediário e Alto Risco

A maioria dos modelos de risco específicos para LMMC classifica pacientes com LMMC-2, conforme definido pela OMS em 2016, como portadores de doença de risco intermediário ou alto. Estudos demonstram que esses pacientes apresentam progressão rápida para LMA, sugerindo que se encontram em um estado transitório com transformação iminente para LMA (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

Em uma análise retrospectiva envolvendo 623 pacientes, foram identificados 356, 156 e 111 pacientes nas categorias LMMC-0, LMMC-1 e LMMC-2, respectivamente. A taxa de transformação para LMA foi significativamente maior entre os pacientes classificados como LMMC-2 (42,3%), em comparação a 26,9% para LMMC-1 e 18,5% para LMMC-0. O tempo médio até a transformação foi menor para LMMC-2, com 7,5 meses, em comparação a 23,7 meses para LMMC-0 e 9,5 meses para LMMC-1 ($p < 0,0001$). Ademais, pacientes com LMMC-2 que receberam terapia com agentes hipometilantes (HMA) apresentaram uma taxa significativamente menor de transformação e um tempo mais prolongado até a transformação para LMA, em comparação àqueles que não foram tratados (36,1% vs. 66,3% e 11,6 vs. 3,4 meses, respectivamente) (HUNTER et al., 2019).

Assim, caso esses achados sejam validados, recomenda-se que esses pacientes sejam tratados como portadores de LMA secundária, utilizando terapias com HMA (ou quimioterapia intensiva, conforme o status funcional do paciente e a intenção de realizar transplante alogênico de células-tronco [alloHCT]) para reduzir o risco de transformação e atrasar o tempo até a progressão (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

No estudo DACOTA, um ensaio clínico randomizado de fase III em andamento (NCT02214407), pacientes com pLMMC de perfil adverso foram tratados com decitabina de primeira linha (DAC), com ou sem hidroxiureia nos primeiros três ciclos, em comparação à hidroxiureia isoladamente. Em setembro de 2019, 170 pacientes foram inscritos (DAC = 84 e hidroxiureia = 86). Embora a DAC não tenha demonstrado vantagem em termos de sobrevida global ou livre de eventos em relação à hidroxiureia, observou-se que mais pacientes tratados com DAC apresentaram resposta e puderam avançar para alloHCT (ITZYKSON et al., 2023).

Em geral, qualquer paciente com LMMC que não seja de baixo risco deve ser encaminhado para avaliação de transplante de medula óssea, visto que a sobrevida

esperada para esses pacientes é inferior a dois anos. Portanto, os benefícios do alloHCT podem superar os riscos associados ao procedimento, especialmente em pacientes com bom desempenho funcional e com doador compatível (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

O alloHCT continua sendo a única opção curativa para pacientes com LMMC. No entanto, devido à idade mediana avançada no diagnóstico e às comorbidades existentes, é uma opção para uma pequena fração de pacientes (aproximadamente 10%) (PADRON et al., 2015). Essa modalidade, no entanto, é repleta de complicações, incluindo doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica, mortalidade não recidivante e recidiva da doença pós-transplante. Infelizmente, não existem dados prospectivos analisando os riscos e benefícios do alloHCT na LMMC (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

As diretrizes do ELN/EHA de 2018 para LMMC recomendam que pacientes com risco mais elevado (intermediário-2 ou superior) ou aqueles de risco intermediário selecionado (principalmente intermediário-1 com mutações somáticas de baixo risco ou citopenia grave) sejam considerados para alloHCT (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

O maior estudo de transplante em pacientes com LMMC, realizado pelo Grupo Europeu de Transplante de Sangue e Medula Óssea (EGBMT), com 513 pacientes, relatou uma taxa de sobrevida global de 33% em quatro anos, identificando a resposta completa (RC) no momento do transplante como o único preditor de sobrevivência (SYMEONIDIS et al., 2015).

Portanto, a administração de tratamentos como os HMA para diminuir a carga tumoral antes do transplante ou para "fazer uma ponte" com o alloHCT pode ser benéfica. Contudo, a idade média no momento do diagnóstico é de aproximadamente 70 anos, o que impede que muitos pacientes sejam candidatos a transplante devido a comorbidades (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

Assim como nos pacientes de baixo risco, o tratamento é orientado pelos sintomas. No cenário de risco intermediário ou alto, a hidroxiureia pode ser eficaz no controle de problemas proliferativos, mas, para aqueles com características displásicas, os HMA constituem a base do tratamento. Azacitidina (AZA), DAC, e mais recentemente, decitabina/cedazuridina (DAC-C) são as únicas terapias aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para LMMC (CHAN; RENNEVILLE; PADRON, 2021).

1.4.3 Uso de Agentes Hipometilantes (HMA)

Os HMAs são fármacos que foram desenvolvidos para controle do crescimento tumoral pela atuação em genes de metilação de DNA celular (*DNMT1* e *DNMT3A*, por exemplo), induzindo apoptose das células tumorais.

Após sua captação celular, que depende de transportadores de nucleosídeos, eles são sucessivamente fosforilados por cinases intracelulares. O metabólito trifosforilado ativo do DAC (5-aza-dCTP) é diretamente incorporado ao DNA durante o ciclo celular. Em relação à AZA, a maioria do 5-aza-CTP é incorporada ao RNA, enquanto uma minoria é convertida em 5-azadCTP pela ribonucleotídeo redutase (RNR) e é incorporada ao DNA durante a replicação. O 5-aza-dCTP incorporado ao DNA se liga ao *DNMT1* e leva à sua degradação, promovendo uma hipometilação progressiva do DNA após várias rodadas de replicação, levando a uma ativação de genes supressores de tumores reprimidos, induzindo senescência e apoptose. HMAs também podem permitir a expressão de antígenos associados a tumores que podem desencadear resposta imune antitumoral. Em tumores sólidos, HMAs promovem a expressão de elementos retrovirais endógenos levando a uma morte celular dependente de interferon. O mecanismo de ação dos HMAs é resumido abaixo na Figura 4 (DUCHMANN; ITZYKSON, 2019).

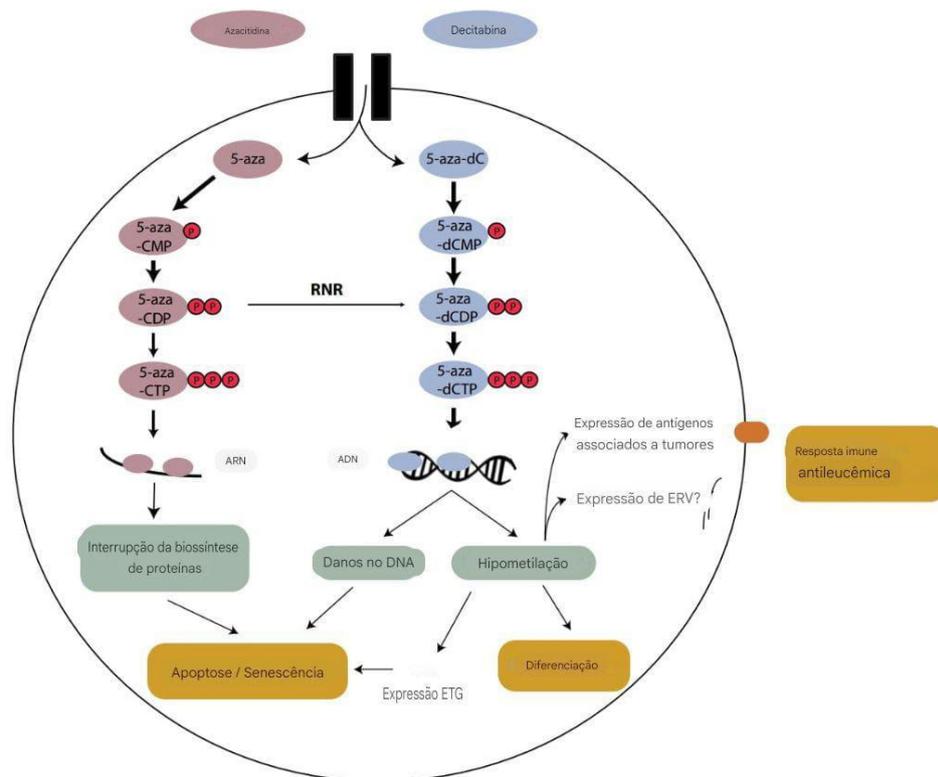


Figura 4- Mecanismos moleculares e celulares de ação dos agentes hipometilantes. RNR: Ribonucleotídeo Redutase; ARN: Ácido Ribonucleico (RNA); ADN: Ácido Desoxirribonucleico (DNA); ETG: Genes de supressão tumoral; ERV: Elementos retrovirais endógenos. Adaptado de Duchmann; Itzykson (2019).

Desde sua inclusão como uma categoria específica de neoplasias mieloides na classificação da OMS de 2008, as opções de tratamento para a LMMC evoluíram consideravelmente. No final da década de 1990, as principais opções terapêuticas incluíam quimioterápicos como etoposídeo, citarabina, ácido all-trans retinóico (ATRA), topotecano, 9-nitro-camptotecina (inibidor da topoisomerase) e lonafarnib (inibidor da farnesiltransferase), porém as taxas de resposta observadas nesses ensaios foram decepcionantes, acompanhadas de toxicidades significativas (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

O primeiro avanço no manejo da LMMC ocorreu com o desenvolvimento de agentes hipometilantes (HMA), como 5-azacitidina, decitabina e decitabina oral com cedazuridina (inibidor da citidina desaminase), que permanecem como os únicos agentes aprovados pela FDA para o tratamento da LMMC, tendo sua aprovação se baseado em um número limitado de pacientes com a doença em ensaios clínicos predominantemente voltados para SMD (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

No entanto, vários estudos desenvolvidos vêm demonstrando a baixa eficácia dos HMAs no tratamento de pacientes com LMMC. O principal estudo norte-americano, o Cancer and Leukemia Group B (CALGB), incluiu apenas 14 pacientes com LMMC, sendo 7 alocados ao braço de 5-azacitidina e 7 ao braço de melhores cuidados de suporte (BSC). De forma semelhante, o estudo europeu AZA-001 incluiu apenas 11 pacientes com LMMC (todos do tipo diagnóstico de LMMC), com 6 sendo designados para o braço de 5-azacitidina e 5 ao BSC (FENAUX et al., 2009).

Desde então, os dados sobre a eficácia do HMA na LMMC têm sido, em grande parte, retrospectivos ou provenientes de estudos de fase II focados em SMD que incluíram pacientes com LMMC, com taxas de resposta global (TRG) variando entre 40% e 50%, e taxas de remissão completa (TRC) abaixo de 20% (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Um estudo prospectivo de fase II menor descrito por Santini et al. 2018, com decitabina em LMMC (n = 43) demonstrou uma TRC de 16% e uma TRG de 47%. A falta de eficácia dos HMA nos subtipos de LMMC foi ressaltada por um ensaio clínico prospectivo randomizado de fase III, conhecido como estudo DACOTA (NCT02214407), que avaliou a eficácia da decitabina em comparação à hidroxiureia em pacientes com pLMMC de maior risco (n = 170) (ITZYKSON et al., 2020).

O maior risco de pLMMC foi definido pela presença de doença extramedular ou pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: blastos na medula óssea >5%, contagem absoluta de linfócitos (CAL) $\geq 16 \times 10^9/L$, hemoglobina (Hb) <10 g/dL, contagem de plaquetas <100.000/mL e esplenomegalia >5 cm abaixo da margem costal esquerda. No último acompanhamento, o estudo não demonstrou vantagem significativa da decitabina sobre a hidroxiureia na pLMMC, com uma sobrevida global mediana de 18,4 meses para a decitabina em comparação a 23,1 meses para a hidroxiureia, e uma sobrevida mediana livre de LMA de 13,6 meses para decitabina versus 15,8 meses para hidroxiureia (p = 0,86) (ITZYKSON et al., 2020).

Os preditores de resposta ao HMA continuam desafiadores de serem identificados. Em um estudo recente envolvendo pacientes com LMMC tratados com HMA (TRG de 52% e TRC de 17%), as mutações *ASXL1* foram associadas a uma TRG mais baixa, enquanto o genótipo *ASXL1wt/TET2mt* foi correlacionado a TRCs mais elevadas (OR 1,18; p = 0,01), refletindo a capacidade preditiva limitada dos modelos prognósticos específicos para LMMC (DUCHMANN et al., 2018).

Em um estudo similar conduzido pela Mayo Clinic, níveis séricos mais baixos de LDH foram associados a respostas favoráveis ao HMA, enquanto mutações *ASXL1/TET2* não apresentaram impacto significativo. Neste estudo, a sobrevida mediana de pacientes com LMMC que apresentaram falha primária ao HMA foi de apenas 4 meses, com 29% dos pacientes tratados com HMA atingindo remissão completa durante transfusões (PATNAIK; TEFFERI, 2024). O algoritmo de tratamento dos pacientes com LMMC é resumido abaixo na Figura 5.

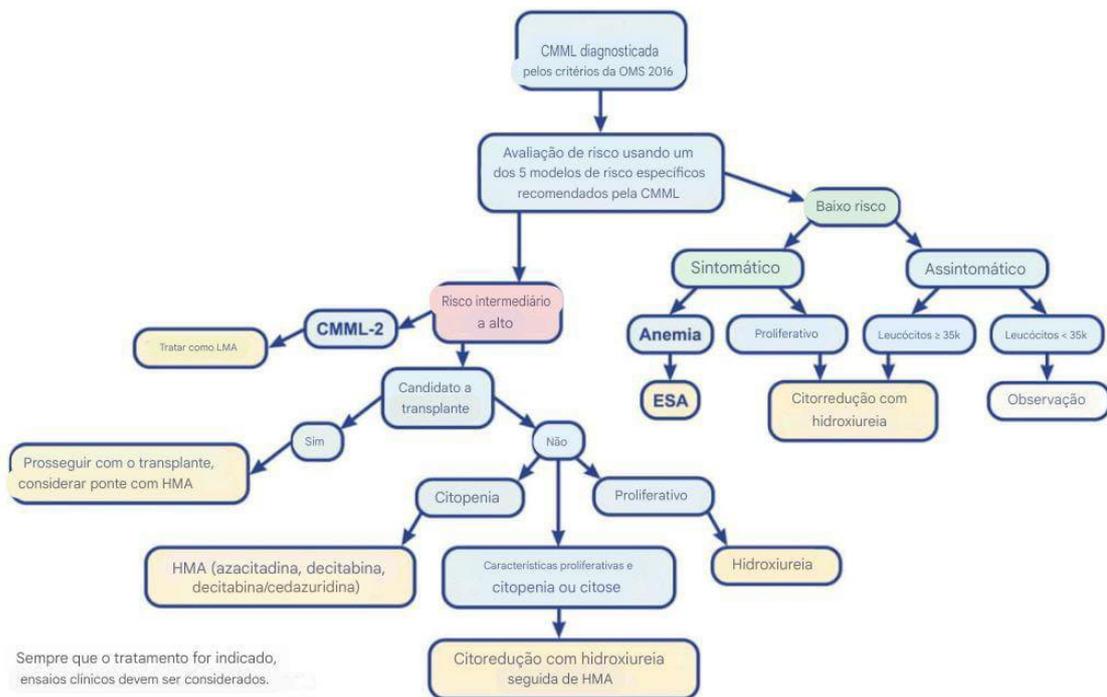


Figura 5 – Algoritmo de tratamento de LMMC. Uma vez que a LMMC é confirmada, o gerenciamento é baseado em risco e direcionado aos sintomas. Sempre que o tratamento for indicado, ensaios clínicos devem ser considerados. CMML: Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC); ESA: Agentes Estimulantes de Eritropoietina (AEE); HMA: Agentes Hipometilantes. Adaptado de Chan; Renneville; Padron (2021)

1.4.5 Novas terapias dirigidas à LMMC

Com o passar do tempo, tem havido um aumento significativo no número de estudos focados em terapias específicas para a LMMC. Um ensaio clínico recente de fase I/II (n = 50) demonstrou segurança e eficácia potencial do Ruxolitinibe, um inibidor de *JAK 1/2*, em pacientes com LMMC. A taxa de resposta global (TRG), definida pelos critérios do International Working Group (IWG) de 2015 para SMD e NMP, foi de 38%, com 43% dos pacientes apresentando resposta esplênica. A medicação foi relativamente bem tolerada, com anemia de grau 3/4 observada em 10% dos casos e trombocitopenia em 6% (HUNTER et al., 2021).

Outros inibidores do eixo *JAK/STAT* que estão sendo avaliados em contextos pré-clínicos incluem Momelotinibe e Pacritinibe. Considerando a sensibilidade inerente do transdutor de sinal fosforilado e ativador de transcrição (pSTAT5) dependente do fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) em pacientes com LMMC, a terapia com anticorpos monoclonais anti-GM-CSF, como o Lenzilumabe, foi testada (NCT02546284). Em um ensaio clínico de fase I envolvendo 15 pacientes, a TRG foi de 33,3%, com respostas plaquetárias em 3 pacientes, 1 resposta de neutrófilos e 1 remissão completa parcial na medula, sendo a droga bem tolerada com efeitos colaterais mínimos (YOSHIMI et al., 2017).

Adicionalmente, o Tipifarnib, um inibidor da farnesil transferase (NCT02807272), e o SL-401 (Tagraxofusp), uma proteína de fusão recombinante composta pelos domínios catalítico e de translocação da toxina diftérica ligadas por um ligante Met-His a IL3 (NCT02268253), estão também sendo investigados em ensaios clínicos em pacientes com LMMC. Cobimetinib, um inibidor de *MEK* (NCT04409639), é outro agente em avaliação. Além disso, terapias direcionadas, incluindo inibidores de *IDH1*, *IDH2* e *FLT3*, são consideradas opções terapêuticas, embora as mutações associadas a essas vias sejam raras na LMMC, ocorrendo em menos de 5% dos casos (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

. Descrever os aspectos clínicos e moleculares a cerca dos pacientes acometidos pela Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC).

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever a fisiopatologia da doença e os aspectos moleculares envolvidos;
- Apontar as características clínicas que se expressam no desenvolvimento da doença;
- Relacionar o prognóstico dos pacientes e suas manifestações clínicas.

3 METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma Revisão Integrativa de Literatura. Foi feita uma busca em diferentes bancos de dados de literatura científica com o intuito de obter dados objetivos acerca do tema proposto nesta monografia. As plataformas utilizadas para este fim foram: PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores “Leucemia Mielomonocítica Crônica”, “LMMC”, “aspectos clínicos”, “aspectos moleculares”, “agentes hipometilantes”, “tratamento”, com o auxílio dos booleanos “AND” e “NOT” para artigos de inclusão e exclusão, respectivamente. Foram incluídos trabalhos a partir de 1996, em inglês. Artigos que descreviam aspectos clínicos e moleculares de neoplasias que não incluíssem a LMMC foram excluídos. Aqueles selecionados foram então utilizados para relatar e discutir no trabalho.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após leitura crítica dos artigos, foram selecionados 9 trabalhos que relataram aspectos clínicos e moleculares que envolvem a leucemia mielomonocítica crônica.

Tabela 3- Artigos sobre aspectos clínicos e moleculares envolvendo a Leucemia Mielomonocítica Crônica.

Autores	Título do trabalho	Descrição do estudo
(VITTE et al., 2012)	Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations. A study of 42 cases.	Estudaram as interações tumorais na pele de pacientes com LMMC.
(ITZYKSON et al., 2017)	CMML: clinical and molecular aspects.	Relatou aspectos clínicos e moleculares que envolvem os pacientes com LMMC.
(PATNAIK et al., 2014)	Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review.	Revisão apresentando aspectos clínicos e patofisiológicos presentes na LMMC.
(PATNAIK; TEFFERI, 2024)	Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management.	Revisão atualizada sobre o panorama geral da LMMC, mostrando diagnóstico, prognóstico, manejo e tratamento.
(PATNAIK et al., 2022)	How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia.	Relata como é feito o diagnóstico e manejo de pacientes com LMMC.
(CARR et al., 2021)	RAS mutations drive proliferative chronic myelomonocytic leukemia via a <i>KMT2A-PLK1</i> axis.	Estudo sobre como as mutações da via RAS alteram o fenótipo da LMMC.
(PATNAIK et al., 2018)	Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from <i>de novo</i> CMML.	Descreve aspectos envolvendo a t-LMMC e distingue da LMMC <i>de novo</i> .
(CHAN, 2021)	Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management.	Revisão atualizada sobre o panorama geral da LMMC, mostrando diagnóstico, prognóstico, manejo e tratamento.

(GELSI-BOYER et al., 2010)	ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia.	Estudo sobre como as mutações no gene ASXL1 afetam o prognóstico dos pacientes com LMMC.
----------------------------	--	--

Fonte: Autor, 2024.

A LMMC é uma neoplasia frequentemente associada ao envelhecimento, caracterizada por mutações bialélicas nos genes *TET2* ou nas combinações *TET2/SRSF2* na qual a progressão da doença é marcada pela aquisição subsequente de mutações que envolvem vias de sinalização (como as vias RAS ou *JAK2V617F*), regulação epigenética (incluindo os genes *SETBP1*, *DNMT3A* e *EZH2*), fatores de transcrição (como *RUNX1*) e mecanismos de *splicing* de pré-mRNA (*SF3B1* e *U2AF1*), os quais influenciam os fenótipos clínicos (PATNAIK et al., 2022).

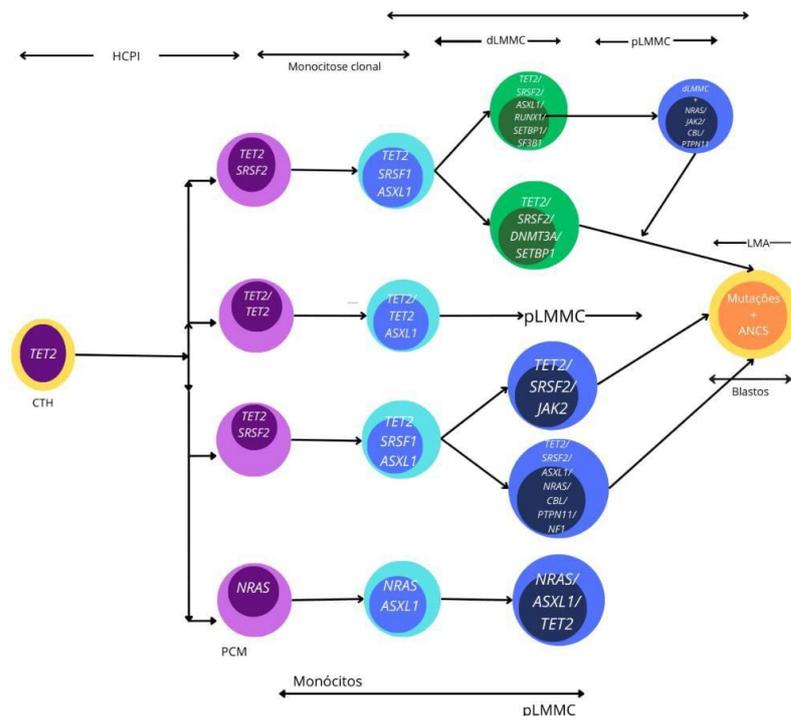


Figura 6- Evolução clonal em pacientes com leucemia mielomonocítica crônica. A dinâmica da evolução clonal em pacientes com leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) demonstrando a aquisição precoce de mutações *TET2* e *SRSF2* em células-tronco hematopoiéticas e células progenitoras mieloides comuns, seguida pela aquisição de mutações de sinalização (*NRAS*, *KRAS*, *CBL*, *PTPN11*, *JAK2V617F*), mutações em genes reguladores epigenéticos adicionais (*ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3A*) e componentes de *splicing* (*SF3B1*, *U2AF1*) resultando em subtipos displásicos e proliferativos de LMMC. CTH: célula-tronco hematopoiética; PCM: progenitor comum mielóide; HCPI: hematopoiese clonal de potencial indeterminado; dLMMC: LMMC displásica; pLMMC: LMMC proliferativa; LMA: leucemia mieloide aguda; ANCS: alterações no número de cópias somáticas. Adaptado de Patnaik et al. (2022)

As mutações em *TET2*, *SRSF2* e *ASXL1* são de longe as mais frequentes, estando presentes em aproximadamente 40–60% dos casos cada (Figura 7), e

embora nenhum desses oncogenes seja específico de LMMC entre outras neoplasias mieloides, a combinação de mutações *TET2/SRSF2* é altamente sugestiva de LMMC. Mutações no fator de transcrição *RUNX1* são vistas em 10-15% dos casos, notavelmente em pacientes com trombocitopenia. Mutações em *SETBP1* também são encontradas em aproximadamente 15% dos casos de LMMC, e esses casos frequentemente abrigam um fenótipo próximo ao de aLMC, com hiperplasia granulocítica predominante sobre a monocítica (ITZYKSON et al., 2017).

Já as mutações oncogênicas na via RAS, incluindo *NRAS*, *CBL*, *KRAS* e *PTPN11*, e as quais são associadas ao subtipo proliferativo (pLMMC), são reconhecidas como mutações que ocorrem nos estágios iniciais da doença e essas mutações estão associadas a prognósticos desfavoráveis, refletindo uma redução na sobrevida e uma maior taxa de transformação em LMA (CARR et al., 2021).

Além disso, diferentemente do que acontece nas síndromes mielodisplásicas, neoplasias mieloproliferativas e na LMA, as mutações no gene *TP53* são extremamente raras na LMMC (<1%), sendo detectadas predominantemente no momento da transformação da LMMC em LMA ou no contexto de LMMC relacionada à terapia (t-LMMC) (PATNAIK et al., 2018).

Classe principal de mutação genética		Gene	Frequência de mutação
Regulação epigenética	Modificação de histonas	<i>ASXL1</i> ^a	40%
		<i>EZH2</i>	5%
	Metilação do DNA	<i>TET2</i>	60%
		<i>DNMT3A</i> ^a	5%
	Efeito duplo	<i>IDH1</i>	1%
		<i>IDH2</i>	5%
Sinalização celular		<i>JAK2V617F</i>	10%
		<i>CBL</i>	15%
		<i>NRAS</i> ^a	15%
		<i>KRAS</i>	10%
		<i>PTPN11</i>	5%
		<i>NF1</i>	<5%
		<i>FLT3</i>	<5%
Pré-splicing de mRNA		<i>SRSF2</i>	50%
		<i>SF3B1</i>	5%–10%
		<i>U2AF1</i>	5%–10%
		<i>ZRSR2</i>	5%
Transcrição e montagem do nucleossomo		<i>RUNX1</i> ^a	15%
		<i>SETBP1</i> ^a	15%
		<i>GATA2</i>	5%
Danos no DNA		<i>TP53</i> ^b	<1%
		<i>PHF6</i>	5%

Figura 7 - Frequências relativas de mutações somáticas em pacientes com LMMC. ^aAnota genes que demonstraram em vários estudos ter um impacto prognóstico independente e adverso nos resultados de sobrevivência; ^bMutações TP53 são muito raras na LMMC e, se presentes, geralmente ocorrem no contexto de LMMC relacionada à terapia. Adaptado de Patnaik; Tefferi (2024).

Somado às mutações que acontecem em genes da via RAS, outro fator importante que foi identificado por estar relacionado à prognósticos ruins são mutações adquiridas no gene *ASXL1*. Com isso, diferentes estudos realizados para avaliar o impacto dessas mutações em pacientes com LMMC, onde foi evidenciado que principalmente as mutações frameshift e nonsense são preditivas de uma menor SG e uma maior taxa de transformação para LMA (CHAN, 2021). Foi identificado em um estudo que os pacientes com mutações *ASXL1* apresentaram maior leucocitose, maior monocitose e menores níveis de hemoglobina, além disso cerca de 44% desses pacientes tiveram transformação para leucemia aguda (GELSI-BOYER et al., 2010).

As mutações em *ASXL1* correlacionaram-se com uma evolução em direção a um estado agudamente transformado: todos os casos de LMMC que progrediram para a fase aguda foram mutados e nenhum dos pacientes não mutados evoluiu para leucemia aguda, além de que a sobrevida global de pacientes com mutação de *ASXL1* foi menor do que a de pacientes não mutados (GELSI-BOYER et al., 2010).

A apresentação clínica de pacientes com LMMC é variável e a heterogeneidade clínica é efetivamente capturada pela categorização atual em dLMMC e pLMMC. Citopenias, incluindo anemia macrocítica ou normocítica e trombopenia, são vistas com mais frequência do que neutropenia, com trombocitopenia podendo ser de origem periférica e autoimune (VITTE et al., 2012).

Dentre as características mieloproliferativas (pLMMC) encontradas destaca-se esplenomegalia, podendo incluir lesões cutâneas para as quais diferentes padrões de infiltração podem ser vistos, exigindo biópsia cutânea sistemática, principalmente para excluir leucemia cutânea genuína correspondente à transformação extramedular para LMA. Outras lesões extramedulares incluem derrames pleuropericárdicos, hepatomegalia ou infiltração de linfonodos (ITZYKSON et al., 2017).

Já pacientes com um fenótipo displásico (dLMMC) tendem a apresentar citopenia no sangue periférico, intolerância ao esforço, hematomas fáceis, infecções recorrentes e dependência de transfusão. Aqueles com um fenótipo proliferativo tendem a apresentar leucocitose, hepatomegalia, esplenomegalia e características de mieloproliferação, como fadiga, suores noturnos, sintomas de organomegalia, dores ósseas, perda de peso e caquexia (PATNAIK et al., 2014).

Aproximadamente 20%-30% dos pacientes com LMMC podem apresentar doenças autoimunes antecedentes ou concomitantes (artrite reumatoide, psoríase, etc.) e síndromes inflamatórias sistêmicas mal definidas (SIAD), onde acredita-se que essas doenças ocorram devido a respostas inatas e adaptativas defeituosas na LMMC (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Em um grande estudo seriado de 404 pacientes com dLMMC, 21% apresentaram SIAD, com estas correlacionando-se com a presença de mutações *TET2*, *IDH* e *SRSF2*. SIAD em LMMC pode ser tratada com esteroides e agentes poupadores de esteroides, no entanto, respostas duráveis foram relatadas com HMA. Também usamos o inibidor de *JAK2* Ruxolitinib, *off-label* (fora da indicação), para manifestações de SIAD em pacientes com LMMC que não atendem aos critérios para tratamento com HMA, porém foi demonstrado bom efeito. (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

Raramente, a LMMC pode apresentar leucemia cutânea como manifestação inicial (aproximadamente 10% dos casos) ou apresentar-se diretamente com transformação blástica (LMMC-TB) (PATNAIK; TEFFERI, 2024).

5 CONCLUSÃO

Portanto, pode se concluir que a Leucemia Mielomonocítica Crônica é uma neoplasia que representa uma intersecção única entre SMD e NMP, caracterizando-se por uma relativa homogeneidade genética, mas apresentando uma significativa heterogeneidade clínica, na qual de acordo com as mutações adquiridas ao longo do desenvolvimento da doença (mutações em *ASXL1* e/ou mutações da via RAS, por exemplo), pode apresentar perfis fenotípicos diferentes (dLMMC e pLMMC), afetando diretamente o prognóstico de seus pacientes, e podendo estes apresentar as mais diversas manifestações clínicas.

Contudo, vale ressaltar que, apesar desses resultados serem elucidadores, deve-se realizar mais estudos de longo prazo como, por exemplo, a identificação de novos alvos terapêuticos, para que haja desenvolvimento de fármacos mais eficazes do que o que temos atualmente, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes com LMMC.

REFERÊNCIAS

ARBER, Daniel A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 140, n. 11, p. 1200-1228, 2022.

CARR, Ryan M. et al. RAS mutations drive proliferative chronic myelomonocytic leukemia via a KMT2A-PLK1 axis. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 2901, 2021.

CASTAÑO-DÍEZ, Sandra et al. Characteristics and long-term outcome in a large series of chronic myelomonocytic leukaemia patients including 104 formerly referred to as oligomonocytic. **British Journal of Haematology**, v. 204, n. 3, p. 892-897, 2024.

CHAN, Onyee; RENNEVILLE, Aline; PADRON, Eric. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management. **Leukemia**, v. 35, n. 6, p. 1552-1562, 2021.

DUCHMANN, Matthieu et al. Prognostic role of gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia patients treated with hypomethylating agents. **EBioMedicine**, v. 31, p. 174-181, 2018.

DUCHMANN, Matthieu; ITZYKSON, Raphael. Clinical update on hypomethylating agents. **International journal of hematology**, v. 110, p. 161-169, 2019.

FENAUUX, Pierre et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. **The lancet oncology**, v. 10, n. 3, p. 223-232, 2009.

FONTANA, Diletta et al. Myelodysplastic syndromes/myeloproliferative overlap neoplasms and differential diagnosis in the WHO and ICC 2022 era: a focused review. **Cancers**, v. 15, n. 12, p. 3175, 2023.

GELSI-BOYER, Véronique et al. ASXL1 mutation is associated with poor prognosis and acute transformation in chronic myelomonocytic leukaemia. **British journal of haematology**, v. 151, n. 4, p. 365-375, 2010.

GERMING, Ulrich et al. New prognostic parameters for chronic myelomonocytic leukemia?. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 100, n. 2, p. 731-733, 2002.

HUNTER, Anthony et al. Leukocytosis is associated with end organ damage in chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and can be mitigated with cytoreductive therapy. **Blood**, v. 132, p. 3109, 2018.

HUNTER, Anthony M. et al. WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia-2 (CMML-2) patients rapidly progress to aml suggesting this entity represents a transitory clinical state. **Blood**, v. 134, p. 1717, 2019.

HUNTER, Anthony M. et al. Integrated human and murine clinical study establishes clinical efficacy of ruxolitinib in chronic myelomonocytic leukemia. **Clinical Cancer Research**, v. 27, n. 22, p. 6095-6105, 2021.

ITZYKSON, Raphael et al. CMML: clinical and molecular aspects. **International Journal of Hematology**, v. 105, n. 6, p. 711-719, 2017.

ITZYKSON, Raphael et al. Decitabine versus hydroxyurea for advanced proliferative CMML: results of the Emsco randomized phase 3 Dakota trial. **Blood**, v. 136, p. 53-54, 2020.

ITZYKSON, Raphael et al. Decitabine versus hydroxyurea for advanced proliferative chronic myelomonocytic leukemia: Results of a randomized phase III trial within the EMSCO network. **Journal of Clinical Oncology**, v. 41, n. 10, p. 1888-1897, 2023.

ONIDA, Francesco et al. Prognostic factors and scoring systems in chronic myelomonocytic leukemia: a retrospective analysis of 213 patients. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 99, n. 3, p. 840-849, 2002.

PADRON, E. et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. **Blood cancer journal**, v. 5, n. 7, p. e333-e333, 2015.

PATNAIK, Mrinal M. et al. Chronic myelomonocytic leukaemia: a concise clinical and pathophysiological review. **British journal of haematology**, v. 165, n. 3, p. 273-286, 2014.

PATNAIK, M. M. et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients. **Leukemia**, v. 28, n. 11, p. 2206-2212, 2014.

PATNAIK, Mrinal M. et al. Therapy related-chronic myelomonocytic leukemia (CMML): molecular, cytogenetic, and clinical distinctions from de novo CMML. **American journal of hematology**, v. 93, n. 1, p. 65-73, 2018.

PATNAIK, Mrinal M. How I diagnose and treat chronic myelomonocytic leukemia. **Haematologica**, v. 107, n. 7, p. 1503, 2022.

PATNAIK, Mrinal M. et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance. **American journal of hematology**, v. 88, n. 3, p. 201-206, 2013.

PATNAIK, Mrinal M.; TEFFERI, Ayalew. Atypical chronic myeloid leukemia and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasm, not otherwise specified: 2023 update on diagnosis, risk stratification, and management. **American journal of hematology**, v. 98, n. 4, p. 681-689, 2023.

PATNAIK, Mrinal M.; TEFFERI, Ayalew. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. **American journal of hematology**, v. 99, n. 6, p. 1142-1165, 2024.

ROUSSEL, Xavier; GARNACHE OTTOU, Francine; RENOSI, Florian. Plasmacytoid dendritic cells, a novel target in myeloid neoplasms. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3545, 2022.

SANTINI, Valeria et al. Epigenetics in focus: pathogenesis of myelodysplastic syndromes and the role of hypomethylating agents. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 88, n. 2, p. 231-245, 2013.

SANTINI, V. et al. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. **Leukemia**, v. 32, n. 2, p. 413-418, 2018.

SYMEONIDIS, Argiris et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **British journal of haematology**, v. 171, n. 2, p. 239-246, 2015.

VALENT, Peter et al. Proposed diagnostic criteria for classical chronic myelomonocytic leukemia (CMML), CMML variants and pre-CMML conditions. **haematologica**, v. 104, n. 10, p. 1935, 2019.

VITTE, Franck et al. Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations. A study of 42 cases. **The American journal of surgical pathology**, v. 36, n. 9, p. 1302-1316, 2012.

WALL, Meaghan. Recurrent cytogenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes. **Cancer Cytogenetics: Methods and Protocols**, p. 209-222, 2017.

WASSIE, Emnet A. et al. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. **American journal of hematology**, v. 89, n. 12, p. 1111-1115, 2014.

WATTEL, E. et al. A randomized trial of hydroxyurea versus VP16 in adult chronic myelomonocytic leukemia. Groupe Francais des Myelodysplasies and European CMML Group. 1996.

YOSHIMI, Akihide et al. Robust patient-derived xenografts of MDS/MPN overlap syndromes capture the unique characteristics of CMML and JMML. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 130, n. 4, p. 397-407, 2017.

ZHAO, Helong Gary. Should oligomonocytic CMML be classified as an independent disease entity?. **British Journal of Haematology**, v. 204, n. 3, p. 749-750, 2024.