

Introdução: A hemoglobinopatia SC (HbSC) é uma hemoglobinopatia hereditária na qual o paciente apresenta manifestação clínica mais branda em comparação com a anemia falciforme, tendo como principais sintomas anemia leve a moderada, retinopatia, infartos ósseos e úlceras de membros inferiores (MMII). O diagnóstico diferencial etiológico das úlceras de MMII nessa população é de extrema relevância, tendo-se como principais causas úlceras por insuficiência venosa/arterial, úlceras infecciosas (leishmaniose, esporotricose), úlceras induzidas por medicamentos (hidroxiureia em neoplasias mieloproliferativas) além de condições cutâneas primárias como pioderma gangrenoso. Em raros casos, encontramos transformação para neoplasias cutâneas como carcinoma escamocelular. **Relato de caso:** Mulher de 67 anos, portadora de HbSC, ex-tabagista (60 anos/maço, parou há 40 anos), ex-etilista (destilados, parou há 30 anos), em uso apenas de ácido fólico e com antecedentes de colecistectomia, retinopatia e esplenomegalia além de úlceras de MMII recorrentes há 40 anos. Foi encaminhada ao nosso ambulatório com úlcera em membro inferior direito em agosto de 2020 que evoluiu com aumento progressivo da lesão associado a dor local. Exames da época: GV $4,17 \times 10^9/L$, Hb 10,5 g/dL, Ht 30,4%, VCM 73 fL, Leucócitos $5380/mm^3$, Plaquetas $72000/mm^3$, DHL 223 U/L. Realizada investigação ambulatorial em conjunto com cirurgião vascular e infectologista, optado por tratamento conservador com medidas locais. Após 9 meses paciente evoluiu com quadro de erisipela e osteomielite tratados em outro serviço com antibioticoterapia (ceftriaxone e clindamicina). Devido à piora gradativa da lesão, apesar da terapêutica empregada (GV $3,30 \times 10^9/L$, Hb 7,3 g/dL, Ht 22,2%, VCM 67,4 fL, Leucócitos $4360/mm^3$, Plaquetas $126000/mm^3$, DHL 168 U/L), foi realizada biópsia que evidenciou carcinoma celular invasivo bem diferenciado com acometimento ósseo, sem outros sítios de metástase. Paciente foi submetida a amputação transtibial direita com osteomielite em fragmento ósseo retirado. Paciente apresentou infecção do sítio cirúrgico evoluindo com choque séptico e óbito. **Discussão:** O presente caso clínico demonstra a grande relevância da realização de adequado diagnóstico diferencial das úlceras de membros inferiores em pacientes com doença falciforme (DF). Evidências na literatura sugerem que os pacientes com DF apresentam maior risco para o desenvolvimento de neoplasias sólidas e/ou hematológicas. Acredita-se que isto pode ser devido ao estado inflamatório crônico e mais frequentemente visualizado com o aumento da sobrevida destes pacientes nas últimas décadas. No entanto, não existe consenso na literatura com relação a uma maior predisposição para o desenvolvimento de neoplasias cutâneas não-melanomas, assim como da paciente deste relato, nessa população. Os trabalhos que correlacionam o uso prolongado de hidroxiureia com maior risco carcinogênico também são conflitantes e nossa paciente não fazia uso desta medicação. O presente relato ratifica a grande relevância de monitoramento da evolução das úlceras cutâneas e investigação com biópsia em caso de lesões com evolução ou aspecto atípico, bem como maiores estudos que investiguem a associação de neoplasias cutâneas associada a úlceras de MMII na DF.

SÍNDROME DE EMBOLIA GORDUROSA NA DOENÇA FALCIFORME: SÉRIE DE CASOS

GM Santos^a, K Tozatto-Maio^a, MDV Elias^a, ICTS Almeida^a, GHH Fonseca^a, FM Nogueira^a, LMS Otsuka^a, ACA Cardoso^a, VG Rocha^a, SFM Gualandro^{a,b}

^a Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Síndrome de embolia gordurosa é uma complicação rara da doença falciforme, descrita principalmente na doença não homozigótica. Resulta de extensa necrose da medula óssea (MO), durante crise vasoclusiva (CVO), com liberação de êmbolos de gordura na circulação e disfunção orgânica múltipla. Os critérios diagnósticos são envolvimento de múltiplos/único órgão histologicamente comprovado por embolia gordurosa e/ou medular necrótica ou desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda (IRpA) e manifestações neurológicas ou falência de múltiplos órgãos com evidência de necrose medular (laboratorial ou histológica). **Objetivos:** Descrever características clínicas, laboratoriais e de tratamento de 5 pacientes com síndrome de embolia gordurosa atendidos no HCFMUSP entre 10/2021 e 07/2022. **Resultados:** Os 5 casos eram HbSS (4 mulheres), 1 em uso de hidroxiureia (HU), 2 sem HU por hepatotoxicidade e em programa transfusional, 1 interrompeu o tratamento e 1 nunca havia usado. Mediana de idade no evento: 34 (22-52) anos. Fatores desencadeantes prováveis em 3 pacientes: infecções por Influenza, Covid19 e S.aureus Oxacilina resistente. À admissão, todos apresentavam dor generalizada e dessaturação; 4 apresentavam confusão mental e rebaixamento do nível de consciência com TC de crânio normal; 3 com consolidação pulmonar sendo iniciado antibiótico. Medianas e ranges de exames à admissão: Hb 5,7 (3,6-7,2)g/dL; leucometria $30900 (8620-51600)/mm^3$, 2 com desvio até mielócitos, 2 até meta-mielócitos e 1 até bastões; eritroblastos 38,5 (2,5-53,8) EOC/100 leucócitos; plaquetas 208 (46-507) mil/ mm^3 ; DHL 1296 (502->6000)mg/dL; Cr 1,59 (0,94-3,72)mg/dL; BI/BD 2,32 (2,09-4,84)/3,4 (2,57-12,8)mg/dL; TGO 101 (44-289)mg/dL; TGP 19 (18-29)mg/dL; GGT 185 (118-423)mg/dL; FA 369 (142-1060)mg/dL. Durante a internação, todos evoluíram com reação leucoeritoblástica (desvio até mielócitos/promielócitos), aumento de DHL, TGO, TGP, GGT, FA, BI, BD (predomínio de BD) e lesão renal aguda, 3 evoluíram com plaquetopenia e 2 com reticulocitopenia. Todos receberam concentrado de hemácias nas primeiras 24h e durante a internação (mediana 13;range 2-19), 2 iniciaram hemodíalise e 2 foram intubados e receberam drogas vasoativas (DVA). Nenhum desenvolveu CIVD. A biópsia de MO de 1 paciente mostrou tecido hematopoiético difusamente necrótico de padrão isquêmico. A mediana de internação foi 11 dias (range 2-22). 1 paciente faleceu em 48h, 1 foi extubado e teve DVA suspensa após 17 dias, 4 pacientes receberam alta com Hb próxima ao basal e leucometria, plaquetas e função renal normais. **Discussão:** A síndrome de embolia gordurosa é caracterizada por IRpA e manifestações neurológicas, podendo haver

comprometimento das funções renal e hepática além de reação leucocitotrófica ou pancitopenia, quadro apresentado por nossos pacientes embora nossos casos destoem da literatura quanto ao genótipo, onde apenas 15% são HbSS. Suspeitar do diagnóstico é fundamental para o desfecho dos casos. Na suspeita, a instituição rápida de terapia transfusional, para reduzir HbS, é determinante para a sobrevivência. Uma revisão sistemática descreveu mortalidade de 29, 61 e 91% para quem recebeu troca, reposição ou nenhuma transfusão, respectivamente. **Conclusão:** A falta de suspeita diagnóstica dificulta o reconhecimento da síndrome, determinando taxas altas de mortalidade. Familiaridade com o quadro clínico e início imediato de terapia transfusional têm se mostrado os únicos indicadores de sobrevivência.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.033>

EVOLUTIONARY HISTORY OF THE APEX1 GENE: FROM VERTEBRATES TO SICKLE CELL ANEMIA

JO Rios, DP Malerba, TF Ribeiro, ACA Zucão, CRB Domingos

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brazil

Objective: In sickle cell anemia, it is known that the APEX1 gene, which encodes the APE1 protein, plays several roles, including DNA strand repair and redox functions, and it is highly expressed during the inflammatory process. The present study sought to investigate how conserved the APEX1 gene is in vertebrates. **Methods:** For this, the coding sequences of the APEX1 gene were obtained by searching genomic databases at the NCBI, with 14 sequences (*Pan troglodytes*, *Macaca mulatta*, *Homo sapiens*, *Bos taurus*, *Cervus elaphus*, *Gallus gallus*, *Lagopus muta*, *Petromysus marinus*, *Felis catus*, *Rattus norvegicus*, *Alopias alosa*, *Dermochelys coriacea*, *Caretta caretta*, *Trachemys scriptaelegans*) being chosen, using up to 300 amino acids as a selection criterion. After the sequences of the species were aligned using MAFFT v7.407 software, the quality of the sequences was verified and the aligned regions without divergence information were removed using Gblocks. Following this, phylogenetic trees were constructed using the MEGA-X software using the Maximum Likelihood method with 1,000 bootstraps. The generated phylogenies were edited using the FigTree version 1.44 program. **Results and discussion:** A similarity in gene conservation has been observed in Primate species (*Pan troglodytes*, *Macaca mulatta*, and *Homo sapiens*). There was a grouping in the same clade of the species, *Bos taurus* and *Cervus elaphus*; the same happened with the order Galliforme (*Gallus gallus* and *Lagopus muta*) and among the studied reptile species. The vertebrate that presented the least evolutionarily conserved gene was the marine lamprey (*Petromysus marinus*). According to the findings, APEX1 is linked to the oxidative stress pathway in diseases such as sickle cell anemia, preventing further oxidative damage and regulating transcription factors involved in the redox process. Interesting to note is the existence of sicklings of erythrocytes in deer; however, the genetic basis of the phenomenon is still unknown. It is, however, evident that

sickling and the APEX1 gene may be related in an adaptive manner. There was a genetic distance of seventy for the APEX1 gene in *Felis catus*, which suggests that the presence of sickle erythrocytes is not related to the type of hemoglobin since feline hemoglobin contains six additional sulfhydryl groups compared to human hemoglobin. As for reptiles, grouped into a single clade, it is known that they may have sickled erythrocytes, however, unlike Primates, these are nucleated. Unlike the other groups, the capillary diameter in reptiles is greater, which in turn could favor a decrease in vaso-occlusive processes. The inflammatory process in vertebrates is accompanied by a series of cellular and molecular mechanisms that can trigger different costs, which are optimized by the forces of natural selection. **Conclusion:** The sickling of erythrocytes, which can culminate in inflammatory events, is common in some groups of the animal kingdom. It increases the expression of the APEX1 gene, which has been shown to be evolutionarily more conserved in animals with similar erythrocyte sickling mechanisms, suggesting that it has evolved convergently to protect against oxidative stress.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.034>

PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE TREATED WITH HIDROXIUREA HAVE HIGHER EXPRESSION OF PD-L1 IN MONOCYTES.

KM Gervatauskas^a, FA Ros^a, PVCE Silva^b, FM Nogueira^a, GHF Fonseca^a, LS Otsuka^a, ACA Cardoso^a, SFM Gualandro^a, V Rocha^a, K Tozatto-Maio^b

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

^b Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Background: Inflammation plays a key role in pathophysiology of sickle cell disease (SCD). Monocytes are important mediator cells in the inflammation pathway. There is a remarkable lack of knowledge about how monocytes behave in patients with SCD and whether they are modulated by different treatments. **Objective:** To assess possible changes in monocyte maturation and protein expression among sickle cell disease patients in different treatment modalities and compare them to healthy subjects. **Methods:** 25 patients with SCD followed at the outpatient service of the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo and 3 healthy controls were included. We included patients with sickle cell anemia (HbSS), over 18 years of age, without acute complications. Pregnancy was an exclusion criteria. Patients were divided in three groups: treatment with Hydroxyurea (HU) (n=10) using the same dose for at least three months; chronic exchange transfusion (n=9) (TP); and no specific treatment (NST) (n=6). We performed peripheral blood mononuclear cells (PBMC) separation. Monocytes were analyzed by flow cytometry (Dx Flex, Beckman Coulter), using CD14 and CD16 as markers of subpopulations of monocytes as classical (CD14+/CD16-), intermediate (CD14+/CD16+) and