

myeloid leukemia (MDS/AML). Here, we characterized for the first time the genomic landscape of telomere biology disorders (TBD), and report clinically significant genotype-phenotype associations that can serve as markers for patients' diagnosis, clonal evolution, and survival. **Methods:** Peripheral blood (PB) samples from 207 TBD patients collected at time of first visit were screened for CH in myeloid and telomere-related genes using an error-correcting DNA sequencing panel at minimum allele frequency (VAF) of 0.5%. Patients were seen at the National Institutes of Health and the Medical School of Ribeirão Preto from 1997 onwards. Clonal trajectories were assessed by single-cell proteogenomic sequencing (scDNA). **Results:** Most patients were symptomatic (83%), particularly having classical dyskeratosis congenita (DC) or marrow failure with lung or liver disease (BMF/PD_LD); 35 were asymptomatic. A germline mutation, found in 92% of patients, correlated with disease onset and inheritance. CH was restricted to symptomatic patients (80/173; 46%), being recurrently found in PPM1D, POT1, TERT promoter (TERT p), and U2AF1^{S34/Q157R}; TP53 mutations were also common (8% of patients). PPM1D, POT1 and TERTp mutations were often at median low VAF (<2%) while U2AF1^{S34/Q157R} and other MDS-related mutations were at VAF>10%. Abnormal karyotype was seen in 14% patients, mostly with chromosomal 1q abnormalities (Chr1q; 9/25). CH frequency increased with aging and associated with patients' phenotypes and the underlying germline mutation: CH in TERTp, POT1, and MDS-associated genes were significantly enriched in TERT, TINF2, and TERC patients, respectively, rarely co-occurring with other germline mutations. CH in TERTp, TP53 and Chr1q associated with poor overall survival (OS) independently from age ($p < 0.001$). Presence of MDS-related mutations dominated by U2AF1^{S34/Q157R}, TP53 mutations, and Chr1q highly associated with development of MDS/AML, regardless of VAF. The cumulative MDS/AML incidence in the cohort was 8% by age of 40, being higher in DKC1, TERC, and TERT patients with CH. Presence of TP53 mutations in PB and age were independent markers of solid cancer development, with head and neck squamous cell carcinoma predominating (43%). scDNA evidenced distinct clonal trajectories between adaptive (POT1, PPM1D, and TERTp) and maladaptive CH. U2AF1^{S34/Q157R} and Chr1q were key drivers of malignancy due to successive acquisition of other MDS-related mutations in single cells; adaptive CH was only found in independent clones (linear vs. branched trajectories, respectively). In all, CH emerged at the HSC level and associated with a myeloid bias, being also present in up to 11% of lymphoid cells. **Conclusion:** The clonal signatures of TBD, not found in immune mediated BMF, are molecular markers of the underlying telomere deficiency that can guide diagnosis, particularly for cases with an unknown germline mutation. CH is also important for surveillance as it identifies high-risk TBD patients with lower OS who could benefit of early intervention. Somatic and karyotypic testing is critical as detection of Chr1q and U2AF1^{S34/Q157R} and TP53 mutations, regardless of VAFs, may warrant earlier therapeutic intervention as it is highly associated with malignancies.

USO CRÔNICO DE DIPIRONA (METAMIZOL) E O DESENVOLVIMENTO DE ANEMIA APLÁSTICA E AGRANULOCITOSE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JA Ferreira^a, GN Christiano^b, GO Alves^c, VS Furlani^d, JYT Ono^e

^a Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^c Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, PR, Brasil

^e Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Compreender a ocorrência de Anemia Aplástica e Agranulocitose em pacientes que utilizam, cronicamente, a Dipirona (Metamizol). **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa realizada nas bases PubMed, BVS e Google Scholar utilizando os descritores “dipyrone OR metamizole AND Anemia, Aplastic AND Agranulocytosis”, nos idiomas português e inglês, com dados desde o início dos anos 2000, cujos textos estivessem completos. A partir da combinação dos descritores foram obtidos 294 artigos, mas a revisão foi realizada com 5 estudos que atenderam aos critérios de inclusão. Artigos duplicados foram excluídos. Os dados foram coletados em julho de 2023. **Resultados:** Os estudos utilizados são multicêntricos, caso-controles e de natureza qualitativa e quantitativa. Estudo polonês realizado com uma população de 15 milhões de pessoas demonstrou que, no total, apenas 16 casos de agranulocitose e 27 casos de anemia aplástica foram confirmados devido ao uso de metamizol. Outro estudo realizado em Barcelona, Espanha, avaliou o impacto de diversos medicamentos na ocorrência das patologias citadas, e uma população de 78,73 milhões de pessoas por ano foi avaliada. Nesse caso, foi observada uma incidência anual de agranulocitose de 3,46:1 milhões de pessoas, sendo a Dipirona responsável por mais de 16% dos casos. Por fim, o LATIN, um estudo latino-americano ainda não concluído, revelou uma incidência, por ano, de 0,5 casos/milhões de pessoas e 2,7 casos/milhões de pessoas para agranulocitose e anemia aplástica, respectivamente, no Brasil. **Discussão:** A Dipirona é um potente analgésico e antipirético utilizada amplamente no Brasil, embora seja proibida em países como Estados Unidos, Japão e em muitos países da Europa, em razão de seus efeitos colaterais. O motivo de tal preocupação se deve ao fato de que a Dipirona ou Metamizol, possuem uma mielotoxicidade que pode interferir no sistema hematopoiético, ocasionando em Anemia Aplástica (resulta em anemia, leucopenia e trombocitopenia) e Agranulocitose (contagem de granulócitos inferior a 500/mm³). Dentre os estudos avaliados, todos concordam que há uma relação entre o consumo de Dipirona e a ocorrência de aplasia medular. Entretanto, também afirmam que a incidência é rara e de baixa letalidade. Além disso, os eventos observados foram de ordem idiossincrática, não sendo dose-dependentes. **Conclusão:** A Dipirona possui correlação com o surgimento de Anemia Aplástica e Agranulocitose, mesmo que raramente, em pacientes que fazem uso de tal fármaco.

No entanto, pouco se sabe a respeito de fatores de risco que possam contribuir para tais acontecimentos ou até se os indivíduos afetados já possuíam alguma predisposição às doenças citadas. Para saber com mais profundidade acerca do impacto do medicamento no sistema hematológico são necessários mais estudos, já que um viés limitante da pesquisa foi a ausência de estudos recentes que avaliassem o comportamento farmacológico da Dipirona na atualidade e se sua restrição em tantos países é realmente justificável

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.106>

PRIMEIRO RELATO DE CASO DE FAMÍLIA BRASILEIRA COM HEMOGLOBINAS VARIANTES RARAS: HB MAPUTO E HB OKAYAMA

EA Santos, RS Carvalho, LW Serrão

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Hemoglobinopatias são alterações genéticas na molécula da Hemoglobina (Hb). Hb raras Okayama e Maputo apresentam-se silenciosamente quando em heterozigose simples. Podem causar anemias importantes quando associadas a outras hemoglobinopatias. **Objetivo:** Apresentar relato de caso de portadores das Hb Okayama e Maputo na mesma família, nascidos em Duque de Caxias (RJ/Brasil). **Metodologia:** Todos os participantes (menor, pai, mãe e tia paterna) assinaram TCLE, aprovado CEP/HUCFF (5.737.364). Foram realizados exames de sangue contemplando os metabolismos glicídico, férrico, hepático e hemolítico (Pentra ES60 HORIBA®, França), pesquisa molecular para Alfa Talassemia, CLAE/Hb (Variant I Express, Biorad, Japão), vitamina B12, ácido fólico, eletroforese alcalina/Hb, CFO e Sequenciamento SANGER fragmento HBB (chr11: 5226658-5227244, Genome Browser GRCh38/hg38). **Resultados:** família encaminhada ao LACFar/UFRJ para esclarecimento de Hb variante encontrada no “teste do pezinho”. Menor (3 meses) e seu pai apresentaram resultados anteriores descrevendo Hb variante pela CLAE/Hb, sobrepondo HbA2, concentração 35-40%. Resultados do menor mostraram CFO com resistência marcante e anemia ferropriva. Resultados do pai não se observaram carência de ferro, mas resistência na CFO mantida. Foi confirmado para criança presença de 34,5% Hb variante, tempo de retenção (TR) 3,82 segundos, sobreposta à HbA2. Além da criança, pai apresentou 41% Hb variante, TR 3,80 segundos. Eletroforese alcalina/Hb demonstrou migração similar à HbS, em heterozigose, para o pai e menor. Sequenciamento apresentou mutação HBB:c.142G>T em heterozigose para ambos. Parâmetros laboratoriais da mãe não apresentaram alterações, com exceção da Hb glicada, levemente acima do valor de referência (VR). Seu sequenciamento apresentou mutação na posição HBB:c.9T>G em heterozigose. Tia não apresentou mutações no fragmento analisado nem outros resultados fora do VR. **Discussão:** Segundo Giambona (2009), níveis de HbA2 superiores 8% sugerem presença de Hb variante. Hb variantes

candidatas: Hb G Copenhagen, HbE ou Hb Maputo. HbE foi descartada pela mobilidade eletroforética encontrada, semelhante à HbS. Segundo banco de dados de genes variantes da Globina (<https://globin.bx.psu.edu/>), as Hb Maputo e G Copenhagen apresentam mutação no mesmo códon, a mutação observada foi correspondente à Hb Maputo. Sua ausência de repercussão clínica em heterozigose simples pode ser explicada pela estabilidade molecular e afinidade pelo oxigênio normais. Anemia ferropriva observada no menor poderia favorecer a resistência à hemólise na CFO, porém o pai não apresenta anemia e também apresentou resistência osmótica. Eletroferograma da mãe apresentou mutação correspondente à Hb Okayama; apesar de apresentar metabolismo glicídico normal, apresentou HbA1c discretamente acima do VR, sugerindo risco aumentado para diabetes mellitus. Hb Okayama pode eluir juntamente com HbA1c na CLAE/troca iônica, sugerindo valores HbA1c falsamente elevados. **Conclusão:** Dada baixa frequência mundial e pouca literatura existente sobre Hb Maputo e Okayama, nossos achados contribuem para melhor caracterização destas hemoglobinopatias, auxiliando no diagnóstico laboratorial; além de ampliar o registro da frequência de Hb raras no país e chamar a atenção para a associação destas com outras Hb variantes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.107>

MANEJO CLÍNICO DA COLESTASE INTRA- HEPÁTICA AGUDA NA ANEMIA FALCIFORME (AF): UM RELATO DE CASO

GHNR Vieira, MEAJ Carvalho, MM Almeida,
LR Soares, LPDS Rocha, LTPB Silva, P Vicari,
MS Figueiredo, M Barros, KZ Cecyn

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso de tratamento clínico de colestase intra-hepática aguda em paciente com AF. **Relato de caso:** Homem de 21 anos, com AF em uso de Hidroxiureia (HU) e Voxelotor desde outubro/22. Inicia quadro de hiperbilirrubinemia direta progressiva em fevereiro/2023, sendo então suspenso Voxelotor em fevereiro e HU em maio. Após 1 mês, interna com encefalopatia hepática e alteração de coagulograma, sem dor abdominal ou aumento de hepatomegalia. Exames: Hb 8,1 mg/dL, reticulócitos 221.031/ μ L, DHL1039U/L, bilirrubina (BB) 46,73 (BD 37,71) mg/dL, TGO 417 U/L, TGP 79 U/L, albumina 3,2 mg/dL, INR 1,8, GGT 41U/L, FA 152U/L, sorologias negativas e HbS 87%. RNM de abdome e colângioRM demonstraram fígado de dimensões aumentadas, sem alterações obstrutivas. Devido à colestase intra-hepática, foi submetido à eritrocitaférese (HbS:27%). Anatomopatológico revelou atividade regenerativa hepatocelular, congestão sinusoidal, esparsos focos de necrose com infiltrado linfomononuclear, balonização de hepatócitos, importante fibrose perisinusoidal difusa e plugs biliares. Recebeu alta em esquema transfusional com melhora laboratorial: TGO 239 U/L, TGP 56 U/L, BB 15,3 (BD 9,03) mg/dL, INR 1,6, GGT