

TERAPIA GÊNICA NO TRATAMENTO DA ANEMIA DE FANCONI

LBG Silva, LD Ferreira, CDS Porto, MLM Martins

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: A anemia de Fanconi (FA) é uma doença genética relacionada a mutação de um gene dentre 23 responsáveis pela via de reparo do DNA. A falência prematura da medula óssea é a principal complicação da FA, cujos tratamentos são os transplantes de medula óssea (HSCT) e de hemocomponentes, e podem causar aloimunização e doença do enxerto contra o hospedeiro (GvHD) aguda ou crônica, além de falha de enxertia. A terapia gênica (GT) é um tratamento experimental para a FA, que consegue contemplar os pacientes que não são elegíveis aos transplantes. Nesse sentido, essa revisão propõe descrever os avanços científicos da GT na FA, apresentando as principais limitações e efeitos colaterais da técnica. **Material e métodos:** A revisão de literatura foi feita na base de dados PubMed, com a inclusão de revisões de literatura ou sistemática, publicadas nos últimos 5 anos em língua inglesa, e com acesso gratuito ao texto na íntegra. A fim de limitar as pesquisas à temática escolhida, foi aplicada a seguinte fórmula na barra de busca avançada disponível na plataforma: “Fanconi Anemia” AND (“Gene therapy” OR “Genetic treatment”). Dos 12 artigos selecionados, excluíram-se 6 por fuga da temática, 2 a partir da leitura dos resumos e 4 pela leitura dos artigos na íntegra. **Resultados:** A terapia gênica pode ser subdividida em três tipos para FA, de acordo com a ordem que foram desenvolvidos: adição gênica via retrovírus, edição gênica via CRISPR-Cas9 e complementação gênica via mRNA. Atualmente essa técnica terapêutica ainda está em fase de estudo e disponível apenas para o genótipo FA-A, o mais comum. Encontra seu principal obstáculo na obtenção e na infusão de um número adequado de células tronco hematopoiéticas e progenitoras (HSPC), já que não são passíveis de replicação ex vivo, e a indução de células tronco pluripotentes (iPSC) enfrenta problemas éticos. A adição gênica introduz o gene funcionante ex vivo em células defeituosas, com reintegração genômica por lentivírus, que apesar de não apresentar efeitos colaterais significativos, pode cursar com refratariedade a reintegração viral e mutagênese insertiva, embora estudos em fase clínica revelem 81-100% de eficácia, sem anormalidades genéticas em infusões bem sucedidas. **Discussão:** A edição gênica é a área de maior desenvolvimento de estudos clínicos na atualidade, com técnicas como a de união de extremidade não-homóloga usando Cas9 nickase mostrando-se efetiva na correção de mutações em HSPC, mesmo com um número pequeno de células corrigidas, fato este devido ao mosaicismismo genético, cujos resultados mostraram ausência de risco de mutagênese fora do alvo e de edição monoalélica, sem afetar diferenciação e renovação celular. Por fim, a complementação gênica com mRNA é uma área promissora por sua capacidade de atuar na cadeia afetada sem necessidade de integração genômica, a despeito de seu efeito transiente por falta de estabilidade. **Conclusão:** Apesar de o HSCT ser o único tratamento aprovado para FA atualmente, a GT oferece esperança de praticamente nenhum efeito colateral e de tratabilidade para casos refratários ou não responsivos ao transplante. As principais problemáticas

enfrentadas pela GT, como estabilidade de materiais e baixa replicação de células, apresentaram grandes melhorias nos últimos anos, com perspectiva de mitigação ou eliminação delas, especialmente com os avanços em CRISPR-Cas9 e mRNA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.150>

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA - RELATO DE CASO

JS Nascimento, WS Teles, APBP Silva, RCFO Farrapeira, FECD Carmo, FKF Oliveira, FS Oliveira, FM Aquino, IST Sanjuan, MN Andrade

Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma desordem hematológica rara, com aproximadamente de 1 a 5 casos por milhão de indivíduos, com significativo predomínio sobre o sexo feminina sendo a diagnose efetuada, na terceira década de vida. Refere-se a uma enfermidade ocasionada através mutação somática no gene fosfatidilinositol glicano classe A, modificação ocasiona à hemólise crônica pela deficiência na expressão de CD55 e CD59 na membrana dos eritrócitos, ampliando dessa forma a atividade de proteínas do sistema complemento sobre as hemácias. Além disto, aumenta cerca de 30 a 40%, o risco de distúrbios tromboembólicos, apresentando complicações materno-fetais significativas. **Objetivos:** Relatar um caso de Anemia Aplástica, com a associação à Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), enfatizando os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e tratamento. **Metodologia:** : Trata-se de um estudo de caráter exploratório transversal por meio da análise dos prontuários e resultados de exames. **Resultados:** Paciente masculino 34 anos, diagnóstico confirmado Aplasia Medular associada à HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA, desde o ano de 2017, determinado por meio do exame de biópsia medula óssea e por meio da técnica utilizada para contar, examinar e classificar partículas microscópicas suspensas em meio líquido em fluxo. No momento da consulta ocorrido no ano supramencionado, o paciente apresentava anemia importante, dor abdominal, astenia. Seguidamente foi prescrito dose de ataque com Eculizumabe de 600 mg IV por quatro semanas, posteriormente a manutenção de Eculizumabe de 900 mg IV a cada 14 dias por período indeterminado. Não obstante, só foi possível a administração da medicação em 23.04.2019. No perpassar das consultas foi observada uma oscilação na dosagem da Hb, variando entre 9.4 g/dL 9,4 g/dL; 6.8 g/dL, e leucócitos 3000, e plaquetas 87000 e LDH de 4161. No dia 11.01.24 o paciente foi transfundido com 01 concentrado de hemácias filtradas. A posteriori, dia 16/02/24 a Hb era 9.3 g/dL, foi prescrito Eculizumabe de 900 mg IV a cada 14 dias por período indeterminado. Adiante o paciente apresentou trombose em MID, após o início da terapia e não foram observados eventos de infecção grave. A resposta clínica foi variada, contudo nota-se aumento significativo nos níveis de hemoglobina (8,5 8,0 g/dL) e diminuição do LDH (620 UL), p <

0.0001. **Discussão:** Nota-se no transcorrer da terapêutica uma atenuação dos sinais e sintomas e do quantitativo da necessidade transfusional, sugerindo controle da hemólise intravascular e do risco trombótico. A despeito da vantagem do Eculizumab no controle da hemólise e diminuição de trombose, a maioria do paciente mantém algum grau de anemia. **Conclusão:** Quanto mais cedo for diagnosticado o indivíduo com aplasia medular, melhor será seu tratamento e prognóstico de vida, quanto os portadores de HPN podem se beneficiar amplamente dos tratamentos disponíveis, com redução do risco de sequelas graves e melhora considerável da qualidade de vida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.151>

AVALIAÇÃO CLÍNICA E POR NEXT GENERATION SEQUENCING DE INSUFICIÊNCIAS MEDULARES COM ENCURTAMENTO TELOMÉRICO

TB Rodrigues^a, TDM Pereira^a, FSD Ramos^b, ALP Santos^b, DCP Vezozzo^a, V Buccheri^a, R Calado^b, EDRP Velloso^a

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: O estudo visa descrever dados clínicos, laboratoriais e genéticos de portadores de insuficiência medular com encurtamento telomérico, bem como dados de sobrevida. **Materiais e métodos:** Foram incluídos pacientes com insuficiência medular em seguimento no ambulatório de citopenias de um hospital terciário em São Paulo entre 2016 e 2022, sendo excluídos aqueles com comprimento telomérico normal. Os dados foram coletados através de revisão de prontuários eletrônicos e entrevistas presenciais. Foram realizados elastografia hepática e análise genômica por NGS (Next Generation Sequencing). **Resultados:** Houve 144 pacientes com comprimentos teloméricos analisados, dos quais foram incluídos 30 com comprimento curto/muito curto. Após a junção de dados clínicos, laboratoriais e NGS, 10 pacientes foram classificados como tendo telomeropatias hereditárias (TH) (34%), apresentando mutações nos genes TERT (N=4), RTEL1 (3), DKC1 (1), TERC (1), ACD (1). Seis pacientes foram diagnosticados com outras aplasias hereditárias (20%), sendo 4 anemias de Fanconi (FANCA, FANG e BRCA2), 1 síndrome de deficiência de GATA 2 (GATA2) e 1 anemia de Blackfan-Diamond (RP19). Sete foram considerados como tendo aplasia adquirida (23%), não tendo nenhuma mutação germinativa, e 7 como casos indeterminados (23%), por terem algum sinal clínico sugestivo, porém sem mutação germinativa identificada. Quando se compara o diagnóstico presuntivo clínico-laboratorial de Síndrome de falência medular hereditária ou adquirida com os resultados de NGS, a acurácia foi de 95%, com 100% de sensibilidade e 92% de especificidade. Na coorte em que se confirmou TH (N=10), a mediana de idade ao diagnóstico foi de 25 anos, sendo majoritariamente masculina (70%) e branca (80%). Todos tinham

algum sinal sugestivo de doença germinativa, sendo os mais frequentes fibrose hepática (60%), canície precoce (60%) e histórico familiar de doença hematológica (40%). Apenas 1 deles apresentava citopenias graves; clone de hemoglobinúria paroxística noturna não foi detectado e medula óssea hipocelular e sem displasia relevante foi observado em 8 casos. Apenas 1 paciente apresentava o protótipo clássico de Disceratose congênita, com tríade muco-cutânea e mutação DKC1. **Discussão:** O encurtamento telomérico não é exclusivo das telomeropatias hereditárias. A história clínica somada a exames iniciais apresentou alta acurácia e correlação com o NGS. Mesmo com acesso a painel para mutações germinativas, 23% dos pacientes não tiveram diagnóstico definitivo. **Conclusão:** Clínica e NGS permitiram o diagnóstico assertivo da maior parte dos casos de TH.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.152>

PREVALÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM DOADORES DE SANGUE DE PRIMEIRA DOAÇÃO NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO CEARÁ – HEMOCE

JSN Sena^{a,b}, SBCB Sena^a, SMVB Rocha^b, MLS Penha^b, MAPD Nascimento^b, JMP Oliveira^b, AO Gomes^b, FVBAF Gomes^b, GCG Neto^b, BS Pedrosa^b

^a Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil

Este estudo tem como objetivo identificar a prevalência de hemoglobinas variantes em doadores de sangue de primeira doação no hemocentro coordenador - HEMOCE do Ceará. Pretende-se determinar a porcentagem de portadores de hemoglobinas variantes, identificar o perfil dos doadores com essas variantes e verificar a associação geográfica com a prevalência dessas hemoglobinas. Trata-se de um estudo quantitativo, documental, retrospectivo e bibliográfico, que analisou dados de doadores de sangue de primeira doação no HEMOCE de 2018 a 2023. Os dados foram obtidos do sistema SBS-WEB, incluindo perfil dos doadores. A análise estatística foi realizada utilizando o software JAMOV versão 2.3.28.0, seguindo as Resoluções Éticas Brasileiras e a LGPD para garantir o sigilo dos pacientes. A prevalência de hemoglobinas variantes entre os doadores analisados foi de 3,91%, com maior incidência nos anos de 2018 e 2019. A hemoglobina AS foi a variante mais comum, representando 80,9% dos casos, seguida pela hemoglobina AC. A maioria dos doadores com hemoglobinas variantes era de etnia parda, refletindo a miscigenação no Ceará. Palmácia, Icapuí e Mulungu apresentaram as maiores frequências relativas de hemoglobinas variantes, enquanto Fortaleza e sua região metropolitana tiveram as maiores prevalências absolutas. Os resultados indicam que a miscigenação racial no Ceará, influenciada por diversos processos históricos, se reflete na prevalência das hemoglobinas variantes. A alta frequência das variantes HbAS e HbAC, de