

da medula óssea, predisposição a neoplasias malignas e anomalias congênitas. Atualmente, o transplante de medula óssea é a principal alternativa curativa da doença, entretanto este tipo de terapia apresenta diversas peculiaridades relacionadas à compatibilidade entre doador e receptor, ao risco decorrente do transplante em si e ao desenvolvimento da doença do enxerto contra o hospedeiro. Tendo isso em vista, a Terapia Gênica (TG), que consiste na correção dos defeitos genéticos relacionados à AF, surgiu como uma abordagem promissora para o tratamento da doença, e esta revisão tem o objetivo de apresentar um panorama geral da atual situação do desenvolvimento desta nova tecnologia. **Material e métodos:** Este trabalho se trata de uma revisão de literatura. As bases de dados utilizadas foram PubMed e Embase. Os termos utilizados para a busca foram “Fanconi Anemia” e “Gene Therapy”. Foram encontrados 75 artigos nos últimos 10 anos, com restrição de pesquisa avançada em títulos, dos quais, após avaliação dos critérios de inclusão, 8 foram selecionados pelos autores para avaliação final. **Resultados:** Os estudos analisados evidenciam que a TG é um tratamento promissor para a AF. Nesse contexto, diversas técnicas têm sido desenvolvidas para garantir uma terapia segura e curativa. Entre essas técnicas, o direcionamento genético para a inserção do gene ANCA em fibroblastos de pacientes, seguida da reprogramação dessas células para gerar de células progenitoras hematopoiéticas saudáveis, têm mostrado resultados promissores. Além disso, ensaios clínicos evidenciam que a combinação de filgrastim e plerixafor melhorou a mobilização de células-tronco hematopoiéticas (CTH), embora a baixa expressão de CD34 continue a ser um desafio. Estratégias de depleção de linhagem têm preservado células CD34+ limitadas em pacientes com AF, revelando potencial para melhorar os resultados do enxerto. A reversão do programa transcrricional das CTH e a estabilização hematológica em pacientes com mosaicismismo reverso também se destacam, oferecendo a possibilidade de influenciar positivamente o curso clínico da doença. **Discussão:** Os estudos demonstram que a TG pode corrigir defeitos genéticos e influenciar positivamente o curso clínico da AF. No entanto, alguns obstáculos surgem com essa abordagem, como a ocorrência de complicações, incluindo a insuficiência de medula óssea observada em alguns pacientes durante os ensaios clínicos, além da baixa expressão de CD34 em células de AF, comprometendo a eficácia da mobilização de CTH e os resultados de enxerto. É crucial o acompanhamento a longo prazo e a exploração de novas técnicas de edição genética, como o CRISPR-Cas9. **Conclusão:** A terapia gênica para a AF ainda enfrenta desafios significativos, incluindo a necessidade de pesquisas adicionais para entender os efeitos a longo prazo da TG. Conclui-se que a TG para AF surge como abordagem emergente com resultados encorajadores. Portanto, a continuidade das pesquisas e o monitoramento dos efeitos a longo prazo são fundamentais para transformar a TG em uma solução definitiva e eficaz para a doença.

ALENTUZUMABE ASSOCIADO A CICLOSPORINA E ELTROMBOPAGUE EM PRIMEIRA LINHA PARA ANEMIA APLÁSICA MUITO GRAVE (AAMG): RELATO DE CASO

RAF Machado, ML Puls, BA Souza, CFM Ferreira, EL Rosa, CD Liz, PHA Moraes, RS Szor, VC Molla, C Arrais-Rodrigues

Hospital 9 de Julho - Rede DASA, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrição de caso de tratamento de primeira linha para anemia aplásica muito grave (AAMG) com alentuzumabe como estratégia de linfodepleção. **Métodos:** Relato de caso descritivo e observacional, com consentimento livre e esclarecido da paciente. **Resultado:** Paciente feminina, 61 anos, com antecedentes de esclerose sistêmica forma limitada (esclerodactilia, disfagia, constipação, pneumonite intersticial, telangiectasias, hipomotilidade do corpo esofágico) e hipertireoidismo tratado com tireoidectomia há cerca de 5 anos. Em novembro de 2022, foi medicada com penicilamina contínua por reumatologista, interrompendo o uso do medicamento ao iniciar episódios de estomatites de repetição e fadiga progressiva. Hemograma inicial: Hb 6,2 g/dL, leucócitos 1.050/mm³, segmentados 105/mm³, plaquetas 15.300/mm³, reticulócitos 7.800/mm³. Avaliação laboratorial adicional descartou causas comuns. Avaliação medular mostrou redução global das três séries hematopoiéticas e intensa hipocelularidade (5%), sem sinais de displasia; imunofenotipagem (IFT) medular sem população anômala; FISH painel para neoplasias mieloides sem alterações; e cariótipo sem crescimento de metáfases. Pesquisa de imunofenotipagem para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), comprimento telomérico, teste DEB (dietoxibutano) e painel de pesquisa de mutações germinativas resultaram normais. Foi diagnosticada AAMG possivelmente induzida por droga. Mesmo após suspender penicilamina por mais de 45 dias, não houve melhora das graves citopenias. Foi indicada terapia de primeira linha com ciclosporina, eltrombopague (EPAG) e alentuzumabe em dose escalonada por 5 dias (dose total 103 mg via subcutânea) em ambulatorio, sem necessidade de internação. A paciente evoluiu com melhora progressiva das citopenias, apresentando, dois meses pós-tratamento, Hb 7,8 g/dL, neutrófilos 1999/mm³ e plaquetas 33.600/mm³. Após doze meses do início do tratamento e mantendo EPAG, a paciente segue clinicamente bem, com citopenias em franca melhora: Hb 11,6 g/dL, neutrófilos 1649/mm³, plaquetas 103.000/mm³. **Discussão:** A anemia aplásica induzida por droga ainda é pouco compreendida. Há evidências de que determinados medicamentos possam atuar como gatilho para disfunção imune e que o tratamento imunossupressor seja capaz de atingir respostas hematológicas. Para pacientes com AAMG com idade superior a 40 anos, a maioria dos serviços recomenda a terapia tripla (timoglobulina de cavalo, CsA, EPAG) como abordagem de primeira linha, reservando o alentuzumabe para pacientes sem resposta adequada a uma ou duas tentativas da terapia tripla. No Brasil, a timoglobulina de

cavalo não está disponível e a timoglobulina de coelho, que está disponível, é associada a baixa taxa de resposta. **Conclusão:** Descrevemos um caso de AAMG no qual a substituição de timoglobulina de cavalo ou de coelho por alentuzumabe ambulatorial e SC em combinação com CsA e EPAG na primeira linha atingiu ótima resposta clínica e laboratorial. Tal tratamento pode ser uma alternativa viável ao tratamento com timoglobulina de coelho na indisponibilidade da timoglobulina de cavalo em países como o Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.188>

EMERGÊNCIA DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN) HEMOLÍTICA NECESSITANDO TRATAMENTO COM ECULIZUMABE APÓS TRATAMENTO DE ANEMIA APLÁSTICA GRAVE COM IMUNOSSUPRESSÃO: RELATO DE CASO

LS Abreu^a, ML Puls^a, BA Souza^a, CFM Ferreira^a,
EL Rosa^{a,b}, PHA Moraes^{a,b}, RS Szor^a, CD Liz^a,
VC Molla^{a,b}, CA Rodrigues^{a,b}

^a Hospital 9 de Julho - Rede DASA, São Paulo, SP, Brasil

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

Objetivo: Descrever a importância do acompanhamento do clone HPN em pacientes com anemia aplástica (AA) através de um relato de caso. **Métodos:** Relato de caso descritivo e observacional, realizado com consentimento livre e esclarecido do paciente. **Resultado:** Paciente masculino, 62 anos, hipertenso, apresentou em 2021 sintomas de fadiga intensa e dispneia aos mínimos esforços. Exames iniciais revelaram Hb 7,1 g/dL, leucócitos 1200/mm³, segmentados 60/mm³ e plaquetas 51.000/mm³. Avaliação com hematologista indicou reticulócitos 4.000/mm³. A avaliação medular mostrou redução global das três séries hematopoiéticas e intensa hipocelularidade (10%), sem sinais de displasia; imunofenotipagem (IFT) medular sem população anômala e cariótipo sem crescimento de metáfases. Investigação adicional com IFT para clone HPN revelou pequeno clone (5% em granulócitos) e comprimento telomérico normal. Diagnóstico de anemia aplástica muito grave foi feito, iniciando tratamento com ciclosporina (CsA), globulina antitimocítica de coelho (rATG) e eltrombopague (EPAG). Paciente atingiu resposta parcial, mas um ano após o início do tratamento houve aumento da necessidade transfusional. Tratamento de segunda linha com alentuzumabe associado a CsA e EPAG foi realizado. Três meses após a primeira infusão de alentuzumabe, houve normalização do número de plaquetas, mas a demanda transfusional permaneceu alta e sem sinais de resposta. Reavaliação mostrou elevação de desidrogenase láctica e níveis reduzidos de haptoglobina. Nova IFT para HPN revelou clone em hemácias (0,7% HPN II e 8,5% HPN III), monócitos (0,8% HPN II e 48,6% HPN III) e neutrófilos (21% HPN III e 0,06% HPN II). Paciente foi encaminhado a serviço público de referência onde iniciou tratamento com eculizumabe. Evoluiu com resolução completa da anemia e hemólise, tornando-se independente de transfusões, conforme exames de agosto de 2024: Hb 13,7 g/dL, neutrófilos

2480/mm³, plaquetas 257.000/mm³, reticulócitos 53.000/mm³, DHL 192 U/L. **Discussão:** Em pacientes com AA muito grave e idade superior a 40 anos, a maioria dos serviços recomenda a terapia tripla (ATG, CsA, EPAG) como abordagem de primeira linha. O alentuzumabe é reservado para pacientes sem resposta adequada a uma ou até duas tentativas da terapia tripla. Pacientes com síndromes de falências medulares podem apresentar seleção clonal medular e desenvolver fenótipo análogo ou similar a HPN. Assim, a monitorização do clone HPN é recomendada. Nosso paciente evoluiu com hemólise e refratariedade aos tratamentos de primeira e segunda linha, com desenvolvimento de clone HPN, apresentando boa resposta após a introdução do inibidor de C5. **Conclusão:** Pacientes com AA devem ser monitorados para a presença de clone HPN. O aumento do clone HPN associado a clínica compatível e critérios de hemólise pode justificar a introdução da inibição do complemento, resultando em respostas hematológicas satisfatórias e melhora clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.189>

HAPLOIDENTICAL STEM CELL TRANSPLANTATION FOR SEVERE APLASTIC ANEMIA IN UPFRONT OR RELAPSED/ REFRACTORY SETTINGS: A SINGLE-CENTER RETROSPECTIVE STUDY

EH Atta^{a,b}, D Lerner^a, AP Vilella^c, LJ Arcuri^d

^a Laboratório de Biologia Molecular (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

^b Oncoclínicas, Brasil

^c Laboratório de Imunogenética, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, Brazil

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

Introduction: Despite promising results reported by Johns Hopkins, upfront haploidentical stem cell transplantation (haplo-HSCT) using post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) remains an experimental approach. However, the unavailability of horse ATG in Brazil, which appears to be more effective than rabbit ATG, and the ready availability of haploidentical donors renders upfront haplo-HSCT an interesting alternative. **Objectives:** To report the outcomes of haplo-HSCT in patients with SAA in the upfront and relapsed settings. **Patients and Methods:** This single-center retrospective study was conducted at Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil. Seventeen patients with SAA underwent haplo-HSCT between January 2018 and December 2023. There were 12 patients who underwent upfront haplo-HSCT and 5 patients who underwent haplo-HSCT for relapsed/refractory SAA. Donor-specific anti-HLA antibody (DSA) screening test was performed for all cases. Patients with high DSA levels (mean fluorescence intensity (MFI) > 2000) underwent desensitization therapy. Conditioning regimens and graft-versus-host disease prophylaxis included fludarabine, cyclophosphamide plus TBI 400 cGy with PT-Cy, and calcineurin inhibitor plus mycophenolate mofetil. **Results:** Patients who