

análise da expressão de miR-199a-5p, miR-144 e miR-126 por reação em cadeia da polimerase quantitativo em tempo real (RT-qPCR) utilizando sondas Taqman e miRNA normalizador endógeno miR-320. As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 20.0 e GraphPad Prism versão 6.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Os resultados demonstraram elevada expressão de miR-199a-5p e miR-144 em pacientes UP+ e expressão reduzida de miR-126 ($p < 0,05$). Adicionalmente, análises entre a expressão de miRNAs e características clínicas das úlceras de perna demonstraram que pacientes com múltiplas ocorrências simultâneas de úlceras de perna apresentaram elevada expressão de miR-199a-5p e miR-144 ($p < 0,05$); pacientes com 4 a 7 episódios de recorrência das úlceras de perna apresentaram expressão predominantemente elevada de miR-199a-5p e expressão reduzida de miR-126 ($p < 0,05$); a infiltração dos leitos das lesões por tecidos inviáveis, como tecido necrótico e esfacelo, foi caracterizada por elevada expressão de miR-144 e redução na expressão de miR-126 ($p < 0,05$). Diante do exposto, é sugestivo a caracterização da fisiopatologia da úlcera de perna falciforme por componentes genéticos, miR-199a-5p e miR-144 circulantes, modulando etiologia, gravidade clínica local e episódios de recorrência. Ademais, expressão de miR-126 circulante pode apresentar efeito protetor em pacientes UP+ em virtude de associações com características clínicas atenuantes. Em suma, o presente estudo demonstra, de modo pioneiro, o papel de miR-199a-5p, miR-144 e miR-126 na modulação genética da úlcera de perna falciforme, fornecendo subsídios para estudos adicionais envolvendo a investigação de miRNAs nesta manifestação clínica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.037>

EXPRESSÃO DO POLIMORFISMO NOS3 -786 T>C E METABÓLITOS DE ÓXIDO NÍTRICO NA OCORRÊNCIA DE ÚLCERA DE PERNA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

EDC Santos^a, PVB Santana^a, JA Pacheco^a,
CC Guarda^b, LCGC Luiz^a, CM Kaneto^a,
EV Adorno^c, TCC Fonseca^d, MS Gonçalves^{b,c},
MM Aleluia^a

^a Laboratório de Patologia Aplicada e Genética,
Departamento de Ciências Biológicas, Universidade
Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^b Laboratório de Investigação em Genética e
Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto
Gonçalo Moniz (IGM), Fundação Oswaldo Cruz
(FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

^c Laboratório de Pesquisa em Anemias,
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas,
Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da
Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brasil

^d Departamento de Ciências da Saúde, Universidade
Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

A doença falciforme (DF) compreende um grupo de hemoglobinopatias que possui, em comum, a presença da hemoglobina S e fisiopatologia multifatorial, resultando em hemólise

intravascular, vasculopatia e variabilidade de manifestações clínicas. Nesse contexto, surge o polimorfismo NOS3 -786 T>C, o qual consiste em mutação de ponto no gene NOS3 e consequente redução na produção endotelial de óxido nítrico (NO). No entanto, o papel do polimorfismo NOS3 -786 T>C na ocorrência de úlcera de perna falciforme, lesão cutânea no maléolo de membros inferiores, não é suficientemente explorado. Desta forma, este estudo objetivou avaliar expressão do polimorfismo NOS3 -786 T>C e níveis séricos de metabólitos de NO (NOM) na ocorrência de úlcera de perna em pacientes com DF. Este estudo de corte transversal descritivo foi realizado no Centro de Referência a Doença Falciforme de Itabuna (CERDOFI), Bahia, no período de julho a novembro de 2019. Foram incluídos 69 pacientes com DF em estado estável e fora de terapia transfusional, sendo 52 pacientes sem úlcera de perna (UP-) e 17 pacientes com úlcera de perna ativa ou história prévia (UP+). Com devida aprovação do comitê de ética e após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foram coletados 15 mL de sangue periférico para dosagem sérica de NOM pelo método da reação de Griess. A expressão do polimorfismo NOS3 -786 T>C foi realizada por reação em cadeia da polimerase seguido de digestão enzimática. As análises estatísticas foram realizadas no programa SPSS versão 20.0 e GraphPad Prism versão 6.0. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. As análises demonstraram níveis reduzidos de NOM em pacientes UP+ ($p < 0,05$). Em relação ao polimorfismo NOS3 -786 T>C, 40,4% (21/52) dos pacientes UP- e 64,7% (11/17) dos pacientes UP+ apresentaram o genótipo TT, além de 53,8% (28/52) dos pacientes UP- e 29,4% (5/17) dos pacientes UP+ com o genótipo TC. O genótipo CC incidiu em 5,8% (3/52) dos pacientes UP- e 5,9% (1/17) dos pacientes UP+. De modo geral, houve maior frequência do polimorfismo NOS3 -786 T>C na cohort analisada, contrastando com alguns estudos realizados em outras localizações geográficas, permitindo sugerir que a etnicidade da população falcêmica pode influenciar na distribuição deste polimorfismo. A frequência predominantemente reduzida do polimorfismo NOS3 -786 T>C em pacientes UP+ sugere que este polimorfismo pode não constituir fator potencial para o surgimento das úlceras de perna falciforme. Desta forma, níveis reduzidos de NOM em pacientes UP+ sugere a existência de outros fatores na redução da biodisponibilidade de NO plasmático sem influência do polimorfismo NOS3 -786 T>C. Em suma, o presente estudo demonstra um perfil oxidativo em associação à úlcera de perna falciforme. No entanto, o polimorfismo NOS3 -786 T>C pode não ser um fator modulador desta via oxidativa, indicando a necessidade de estudos adicionais na avaliação de potenciais fatores que influencie a biodisponibilidade de NO em pacientes com úlcera de perna falciforme.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.038>

INVESTIGAÇÃO DE HEMOGLOBINA KÖLN

LN Farinazzo, A Lorenzetti, I Garbin, GM Raitz,
MS Urazaki, NF Beccari, CCI Streicher,
VG Freitas, IG Vitoriano, NR Ziollé

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
(FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil



Objetivo: Relatar um caso de Hemoglobina Köln, do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão de prontuário, após autorização prévia do paciente. **Relato de caso:** IMS, feminino, 52 anos, iniciou seguimento no hemocentro de São José do Rio Preto, para investigação, após realizar esplenectomia em outro município, devido esplenomegalia de causa indefinida e anemia sem necessidade de suporte transfusional, relato de investigação de hemoglobinopatia por longo período, com eletroforeses de hemoglobina inconclusivas e sem diagnóstico definido. Sem vícios, sem histórico de comorbidades, exame físico sem alterações. Exame anatomopatológico do baço sem evidência de malignidade. Negava quaisquer sintomas. Relata que mãe, irmão e filhas também realizam investigação de anemia e esplenomegalia. Exames de admissão Hb 13.0 g/dL Ht 44% VCM 113 fl, HCM 31 pg, RDW 12,4% Leucócitos 12700 mm³, Plaquetas 522 mil/mm³; Reticulócitos 19%; BI 0.5 mg/dL; DHL 192 U/L; Ferritina 254 ng/ml; Vitamina B12 965 pg/ml; Coombs direto negativo; análise de sangue periférico com poiquilocitose; Eletroforese de hemoglobina com 15% de variante lenta na região de HbC e sub-fração próxima a variante com 2%, presença de 8,75% metahemoglobina elevada, curva de fragilidade osmótica normal. Realizado pesquisa de variantes da hemoglobina em laboratório especializado, com análise cromatográfica de frações anômalas compatível com Hemoglobina Köln, pesquisa de corpos de Heinz presente. **Discussão:** Alterações genéticas em que a mutação de aminoácidos nas globinas afeta a estrutura da molécula tornando-a instável são classificadas como hemoglobinas instáveis. Devido à grande diversidade dos pontos de mutações por substituições e deleções de aminoácidos, as formas de instabilização se apresentam muito variadas. A hemoglobina Köln é a hemoglobina instável mais frequentemente diagnosticada no mundo ocidental, resultante da substituição do aminoácido valina por metionina na posição 98 da cadeia beta da hemoglobina. Geralmente apresenta-se com anemia leve a moderada, reticulocitose, esplenomegalia e por vezes pigmentúria. A hemoglobina anormal varia de 10 a 25%, a hemólise nesses pacientes pode ser exacerbada por infecções ou exposição a drogas. As moléculas mutantes podem se agregar em precipitados amorfo (corpos de Heinz). A esplenectomia costuma diminuir anemia e pode ser considerada em casos mais graves. **Conclusão:** Assim como outras variantes instáveis da hemoglobina, a hemoglobina Köln, é rara, de difícil diagnóstico, porém é um diagnóstico diferencial importante de ser considerado em indivíduos em investigação de anemia e esplenomegalia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.039>

LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY OF DEFERIPRONE FOR THE TREATMENT OF CHRONICALLY TRANSFUSED, IRON-OVERLOADED PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE OR OTHER ANEMIAS

MPA Verissimo^a, MS Elalfy^b, M Hamdy^c, A El-Beshlawy^d, F Ebeid^b, J Kanter^e, S Williams^f, D Lee^g, F Tricta^g, JL Kwiatkowski^h

^a Centro Infantil Boldrini, São Paulo, SP, Brazil

^b Ain Shams University, Pediatric Hospital, Cairo, Egypt

^c Cairo University, Cairo, Egypt

^d Pediatric Hospital of Cairo University, Cairo, Egypt

^e University of Alabama, Birmingham, United States

^f The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, Canada

^g Chiesi Canada Corporation, Toronto, Canada

^h The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States

Objectives: Assess the safety and efficacy of deferiprone (DFP) in chronically transfused, iron-overloaded patients with sickle cell disease (SCD) or other anemias. **Methods:** FIRST was a multicenter, 1-year, noninferiority trial of DFP vs deferoxamine (DFO). Patients ≥ 2 years of age were randomly assigned 2:1 to receive DFP or DFO. Those who completed FIRST could enter FIRST-EXT, a 2-year extension in which all patients received DFP. Thus, the baseline was the start of FIRST for patients randomized to DFP (up to 3 years for the DFP-DFO group), and the start of FIRST-EXT for patients randomized to DFO in FIRST (up to 2 years for the DFO- DFP group). In both studies, efficacy endpoints were yearly changes from baseline in liver iron concentration (LIC), cardiac MRI T2*, and serum ferritin (SF) level. All adverse drug reactions (ADRs) for both studies were recorded. **Results:** In FIRST, patients (N = 228) were 46.9% female, mean age was 16.9 (standard deviation [SD] 9.6; range 3–59) years, 84.2% had SCD and 15.8% had other anemias. At 1 year, there were no significant ($p > 0.05$) differences in change in LIC, cardiac MRI T2*, or SF measures between the DFP and DFO intent-to-treat groups. Common ADRs ($\geq 5\%$ of patients) in the DFP group were abdominal pain, vomiting, pyrexia, increased alanine transaminase, increased aspartate aminotransferase, neutropenia, nausea, and chromaturia; in the DFO group, they were pyrexia and injection site pain. Serious ADRs in the DFP group were neutropenia (2.6%), increased transaminases (1.3%), and agranulocytosis, sickle cell crisis, epididymitis, *Propionibacterium* infection, bacterial sinusitis (infections not associated with neutropenia), vascular device infection, and migraine (0.7% each); in the DFO group, they were abdominal pain, arthritis, and headache (1.3% each). 134 Patients continued to FIRST-EXT (n = 89 DFP-DFO; n = 45 DFO-DFO): 60.4% were male, mean age was 16.2 (SD 8.6; range 4–47) years, 85.8% had SCD and 14.2% had other anemias. At baseline, all patients had elevated LIC with a mean (SD) of 14.93 (7.61) mg/g dry weight (dw), all had normal cardiac iron with a mean (SD) MRI T2* of 32.69 (17.66) ms, and all but 1 had elevated SF with a mean (SD) of 3894 (2591) $\mu\text{g/L}$. LIC decreased with mean (SD) reductions of -2.64 (4.64), -3.91 (6.38), and -6.64 (7.72) mg/g dw after 1, 2, and 3 years, respectively ($p < 0.01$ for all years). Cardiac iron remains in the normal range for all patients. SF levels declined with mean (SD) changes from baseline to years 1, 2, and 3 of -1 (1986), -771 (2171), and -1016 (3617) $\mu\text{g/L}$, respectively ($p < 0.05$ for years 2 and 3). No new ADRs (observed in 30.6% of patients) were reported. One patient withdrew due to ADRs of thrombocytopenia and neutropenia, which resolved. Another patient withdrew due to generalized edema and died

