

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



for reasons unknown 17 days after withdrawal from the study. **Discussion/Conclusion:** DFP effectively controlled iron burden in chronically transfused patients with SCD and other anemias, and it was noninferior to DFO. DFP use was associated with reductions in LIC and SF levels. Cardiac MRI T2* remained normal. DFP was well tolerated in patients who received up to 3 years of treatment, with no new safety concerns. We thank Dr. M Badr, Dr. B Inusa, Dr. AAM Adly, Dr. Y Kilinc, C Fradette, and NT Temin for their contribution to the studies. Sponsored by Chiesi Global Rare Diseases; medical writing support provided by Oxford PharmaGenesis Inc., and funded by Chiesi.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.040>

MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NO AUMENTO DA EXPRESSÃO DE HbF IN VITRO EM UMA SUBPOPULAÇÃO DE CÉLULAS CD34+ DE PACIENTES COM β -TALASSEMIA MAIOR

FP Albuquerque, IG Sousa, BB Souza, JHS Maués, C Lanaro, DM Albuquerque, FF Costa

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Pacientes com β -talassemia homozigótica e genótipo $\beta^0\beta^0$ produzem apenas hemoglobina fetal (HbF) e uma pequena proporção de hemoglobina A2. No entanto, na medula óssea desses pacientes foram descritas duas subpopulações de eritroblastos, uma com alta produção de HbF (High HbF) e outra com baixa produção de HbF (Low HbF). As células High HbF são provavelmente aquelas que sobrevivem à eritropoiese e dão origem aos glóbulos vermelhos viáveis. Entretanto, os mecanismos moleculares envolvidos nessa alta produção de HbF ainda não foram elucidados. Portanto, o objetivo do nosso projeto foi estudar, em cultura de células CD34+ de pacientes $\beta^0\beta^0$, diferenciadas para eritrócitos *in vitro*, as características moleculares das células relacionadas à alta produção de HbF (High HbF), frente aquelas com baixa produção de HbF (Low HbF). Para tanto, foi feita a coleta de sangue periférico dos pacientes e foram identificadas as células CD34+, essas foram diferenciadas *in vitro* e isoladas por citometria de fluxo (FACS Aria) de acordo com o conteúdo intracelular de HbF. Após a separação dos grupos High HbF e Low HbF, as células foram avaliadas morfológicamente por microscopia óptica, confocal e citometria de imagem. Em seguida, o RNA total foi extraído do pool de células isoladas e realizado o ensaio de sequenciamento de RNA (RNAseq), de forma que fosse possível analisar os transcritos que estavam diferencialmente expressos entre cada um dos grupos. Por fim, validamos os dados de sequenciamento por PCR em tempo real. O isolamento foi realizado no 10º dia de cultivo celular, quando as células apresentavam duplo perfil de marcação para anticorpos anti-transferrina (CD71) e anti-glicoforina (CD235), a intensidade média de fluorescência (MIF) dos marcadores foi de 1058 e 1365 para CD71 em grupos de controle saudável e β -talassemia, respectivamente, e para

CD235 foi de 430 em controles e 516 em $\beta^0\beta^0$. As células apresentavam-se em estágio intermediário de maturação. Após o isolamento das subpopulações de células de High HbF e Low HbF, a microscopia confocal mostrou uma clara diferença nos níveis de HbF intracelular das células analisadas, confirmando que o isolamento por citometria havia ocorrido conforme o esperado. Ao analisarmos, por citometria de imagem, as subpopulações das células isoladas, obtivemos um MIF de $7,8 \times 10^5$ para células High HbF e $1,7 \times 10^5$ para células Low HbF. Quando fizemos as análises para *single cell*, esses valores variaram de $2,2 \times 10^5$ para as células Low HbF e $1,9 \times 10^6$ de MIF para as células High HbF. Após todos os dados gerados pelo RNAseq serem filtrados, obtivemos uma lista de 16 genes enriquecidos e diferencialmente expressos entre células High HbF e Low HbF. A partir desses genes, foi possível identificar dois que aparentemente estavam associados ao aumento da produção de hemoglobina fetal, os genes SMARCA1 e LIN28B. O gene LIN28B codifica uma proteína de ligação ao RNA, que é descrita como um possível regulador dos níveis de HbF durante o desenvolvimento fetal, por aumentar a expressão de gama globina. Já o gene SMARCA1 contribui para o complexo de remodelação da cromatina durante o processo de transcrição e pode estar envolvido com os níveis de expressão de HbF. Esses resultados não apenas contribuem para um melhor entendimento dos mecanismos de regulação gênica envolvidos na produção de HbF, mas indicam uma potencial nova abordagem terapêutica para aumentar a produção de HbF em hemoglobinopatias.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.041>

MORTALIDADE POR ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA NO BRASIL (2010-2019)

CVCD Nascimento, DSR Farias, ECG Feio, HOA Rocha, A Shinkai, AS Brandão, SC Franco

Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: A anemia hemolítica adquirida é uma condição que ocorre decréscimo do número total de hemácias em decorrência da sua destruição antecipada, sua causa está ligada a outras doenças e condições adquiridas após o nascimento. O objetivo do trabalho é realizar uma análise da mortalidade dessa doença no cenário brasileiro. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico descritivo utilizando dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), presente na plataforma DATASUS, limitando-se aos óbitos causados por anemia hemolítica adquirida entre os anos de 2010 e 2019. Assim, dados referentes aos fatores sociodemográficos como faixa etária, cor/raça, sexo e região de moradia, foram coletados. O teste qui-quadrado de proporções esperadas iguais foi utilizado para avaliar os parâmetros. **Resultados:** Foram encontrados um total 1664 óbitos por anemia hemolítica, registrados entre os anos de 2010 e 2019 no Brasil, classificados majoritariamente como: pessoas do sexo feminino (52,88%; $p < 0,05$), a partir de 55 anos (55,95%; $p < 0,01$), brancas (49,4%; $p < 0,01$), nordestinos (27,6%; $p < 0,01$) e sudestinos (38,34%; $p < 0,01$). Ademais,