

homozigotos mutados de 42,35% (n = 1116). No TopMed (n = 132345), a frequência foi de 10,89% (n = 14419) para homozigotos referência, 43,10% (n = 57051) para heterozigotos e 45,99% (n = 60875) para homozigotos mutados. O valor do teste χ^2 é 20,87, e o valor de $p < 0.01$. **Discussão:** O UGT1A1 rs887829, os homozigotos mutados (TT) tem maior prevalência na população falciforme (14,00%), em comparação com a do TopMed (13,20%). O CYP1A2 rs762551, os homozigotos referência (CC) foram mais comuns na população falciforme (13,16%), em comparação a do TopMed (10,89%). **Conclusão:** Esses resultados indicam que a presença da anemia falciforme pode estar associada a uma distribuição diferencial dos polimorfismos genéticos, o que pode ter impacto nos níveis de ferritina em pacientes que fazem uso de deferassirox.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.103>

AVALIAÇÃO DAS FALÊNCIAS MEDULARES CONGÊNTAS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA BRASILEIRO

WSV Júnior, SA Santana, LMB Batista, SEBJ Neves, NM Bernardes, SS Custodio, TV Lourenço, RG Silva, TG Teixeira, SSS Araujo

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: As síndromes de falências medulares congênitas são menos frequentes do que as adquiridas. Em suas formas clássicas geralmente se manifestam na primeira infância com fenótipo clínico característico e história familiar pertinente. Entretanto, tais entidades podem apresentar espectro amplo e por vezes atípico de manifestações dificultando o reconhecimento precoce. Nos últimos anos os avanços nos métodos diagnósticos resultaram na identificação de etiologias anteriormente não reconhecidas. Nos serviços públicos brasileiros apesar dos testes genéticos não se mostrarem amplamente disponíveis aventar a hipótese de falências congênitas é essencial visto que o diagnóstico precoce implica em tratamento apropriado e antecipação das possíveis complicações. **Métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes atendidos no Ambulatório de Falência Medular do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, no período de abril de 2022 a abril de 2023. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de falência medular congênita e idade superior a 18 anos. Os diagnósticos foram classificados: A) confirmado: pacientes com características hematológicas compatíveis e exames laboratoriais confirmatórios. B) provável: pacientes com características hematológicas compatíveis e alterações fenotípicas e/ou história familiar positiva. C) Possível: pacientes com apenas alterações hematológicas compatíveis. **Resultados e discussão:** Foram inicialmente analisados 78 pacientes portadores falência medular. Dezenove pacientes (24%) foram incluídos na análise pois possuíam diagnóstico de falência medular congênita. Os demais 59 pacientes (76%) se enquadravam no diagnóstico de aplasia de medula idiopática e foram excluídos. Dentre os 19 pacientes estudados 7 apresentavam

diagnóstico confirmado, 8 foram categorizados como diagnóstico provável e 4 pacientes foram classificados como diagnóstico possível. A idade média de diagnóstico das falências medulares congênitas foi de 15,7 anos. Dos pacientes analisados 63 % apresentavam alterações fenotípicas clássicas e 47 % possuíam história familiar de falência medular conhecida. Com relação a gravidade das citopenias apenas 1 paciente preenchia critérios para aplasia de medula grave. Foram registrados 2 casos de neoplasias secundárias, em um paciente portador de Anemia de Fanconi: carcinoma de células escamosas em vulva e carcinoma espinocelular de couro cabeludo. Dados da literatura sugerem que as falências medulares congênitas correspondam a cerca de 10% das falências medulares. A identificação adequada desse grupo de pacientes é fundamental para a condução. Tais indivíduos estão sob risco aumentado de desenvolvimento de neoplasias secundárias necessitando de ações especiais de rastreamento e prevenção. Os pacientes com insuficiência medular constitucional são frequentemente encaminhados para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). A identificação de falência medular constitucional antes do TCTH é importante para permitir modificações no condicionamento, bem como a exclusão de doadores familiares portadores do mesmo defeito genético herdado. **Conclusão:** Distinguir falência medular adquirida de constitucional é desafiador em serviços públicos de países em desenvolvimento, mas importante, dadas as implicações clínicas. Embora heterogêneas na apresentação, síndromes específicas podem ser suspeitadas com base na história pessoal, familiar, nos achados físicos e múltiplos órgãos acometidos.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.104>

CLONAL SIGNATURES OF TELOMERE BIOLOGY DISORDERS AS SPECIFIC MARKERS FOR DISEASE DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE

LFB Catto ^a, EM Groarke ^b, DV Clé ^a, BA Santana ^a, AP Azambuja ^{c,d}, MM Oliveira ^c, R Shalhoub ^e, C Bomfim ^{c,d}, NS Young ^b, F Gutierrez-Rodriguez ^b, R Calado ^a

^a Department of Medical Imaging, Hematology, and Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^b Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, United States

^c Bone Marrow Transplantation Unit, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Brazil

^d Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brazil

^e Office of Biostatistics Research, NHLBI, NIH, Bethesda, Maryland, United States

Introduction: In inherited marrow failure, clonal hematopoiesis (CH) are known to compensate for the intrinsic restricted cell fitness caused by a germline mutation (adaptive mechanisms) or associates with maladaptive mechanisms of clonal evolution, typically myelodysplastic syndromes or acute

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.