

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE MISTA COM PLAQUETOPENIA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

BR Lima, LM Moraes, LJM Silva, AS Ferreira, LGD Paolo, B Pavan, CH Dosualdo, MFG Severino, RS Colombo, TCFD Santos

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

Introdução/Objetivos: Discussão de um caso clínico sobre AHAI mista, em paciente jovem, como apresentação atípica de LES do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Material e métodos:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista com o paciente e revisão do prontuário. **Resumo:** Paciente feminina, previamente hígida, encaminhada ao serviço do Hospital de Base de São José do Rio Preto, devido anemia grave e sintomática, associado a história de prurido em todo o corpo, poliartralgia de grandes articulações, além de algumas placas descamativas em tornozelos, cotovelos e joelhos. Na admissão solicitado suporte transfusional e na avaliação pré transfusional evidenciado pesquisa de anticorpos irregulares PAI positiva e painel reagente para todas as hemácias. Teste de antiglobulina direto TAD positivo para IgG, IgM e da fração C3d em alta intensidade. Durante internação visto em exames laboratoriais Hb 6.0 g/dL Ht 16.9% VCM 123 fL HCM 50 pg RDW 29 Leucocitos 16200 mm³ Plaquetas 39.000 mm³, Bilirrubina indireta 1.35 mg/dL, Desidrogenase Láctica 1160, Reticulócito 12%, além de FAN positivo nuclear pontilhado denso 1/640 associado a baixos níveis de C4: 7.30, sorologias negativas e tomografias de corpo total sem linfonodomegalias de grande monta. Em conjunto com a equipe da reumatologia feita a hipótese de LES associado ao quadro e optado por corticoterapia associado a imunossupressão com Rituximab quatro sessões, além do tratamento da condição de base com Hidroxicloroquina. Paciente atualmente com resolução completa da plaquetopenia, mantendo anemia leve, assintomática e em acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** Anemias hemolíticas autoimunes são caracterizadas por produção de anticorpos contra os próprios eritrócitos. São classificadas a depender da temperatura em que os anticorpos se ligam aos eritrócitos. Na anemia hemolítica ao frio a temperatura ótima de reação ocorre entre 0-4°C e ela corresponde por cerca de 25% dos casos. Já na anemia hemolítica a quente a temperatura ótima de reação ocorre aos 37°C. Na anemia hemolítica mista o plasma possui anticorpos quentes (IgG) e frios (IgM). As anemias hemolíticas podem ser primárias idiopáticas ou secundárias a diversas causas como uso de fármacos, neoplasias, distúrbios linfoproliferativos, reumatológicas ou infecciosas. O quadro clínico decorre principalmente dos sintomas relacionados à anemia. As anemias hemolíticas autoimunes quentes e as mistas possuem boa resposta a corticoterapia, diferentemente dos casos de anemia hemolítica a frio. Nos casos secundários o tratamento principal deve ser direcionado a doença subjacente. **Conclusão:** Quadros sugestivos de anemia hemolítica autoimune devem sempre ser avaliados quanto a causas secundárias. No caso descrito acima foi possível identificar doença reumatológica e seguir com tratamento direcionado ao fator subjacente levando ao controle da

hemólise e resolução dos sintomas, como consequência garantindo maior qualidade de vida ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.193>

ATIVAÇÃO DE CASPASE-1 CONTRIBUI PARA INTERAÇÕES LEUCÓCITOS-ENDOTÉLIO INDUZIDAS PELA HEMÓLISE INTRAVASCULAR

PL Brito, EMFG Azevedo, LFS Gushiken, FC Leonardo, FF Costa, N Conran

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

As doenças hemolíticas, como a anemia falciforme (AF), constituem um grupo de condições caracterizadas pela destruição prematura das hemácias (hemólise), que pode ocorrer ainda no interior dos vasos sanguíneos (intravascular; HI) ou no espaço extravascular. A HI resulta na liberação de padrões moleculares associados a danos eritrocitários (eDAMPs), induzindo inflamação e resposta imune. A caspase-1 (Casp-1) é uma protease que possui um papel importante na inflamação, iniciando processo de piroptose e clivagem da (pro)interleucina (IL)1 β para sua forma ativa, IL-1 β , através da ativação de inflamassomas. Nosso objetivo foi elucidar os mecanismos envolvidos na inflamação induzida pela HI, a ativação da Casp-1 e seu papel nas alterações microvasculares. A HI aguda foi induzida pela administração (i.v.) de água estéril em camundongos C57BL/6 (HEM) e salina para os controles (CON). Camundongos HEM e CON receberam inibidor de Casp-1, YVAD (i.p.) 1h antes dos estímulos. A técnica de microscopia intravital (MIV) foi realizada no músculo cremaster para quantificar o rolamento e a adesão dos leucócitos (WBC) venulares (n = 3). A perfusão sanguínea dos animais foi avaliada por fluxometria laser Doppler (FLD) na microvasculatura da pele da pelve (n = 6-8). Citocinas e proteínas plasmáticas foram quantificadas por ELISA e testes colorimétricos (n = 3-8). Atividade de Casp-1 foi medida por sonda intracelular FAM-FLICA através de citometria de fluxo (n = 4-8). Identificamos que camundongos HEM apresentaram aumento de heme plasmático (p < 0,0001) e hemoglobina livre (p < 0,001), associado a uma diminuição significativa de haptoglobina plasmática (p < 0,05), em comparação com os camundongos CON, confirmando a HI. A proteína S100A8 é uma alarmina secretada por WBC ativados que induz a formação de inflamassomas em células imunes. De forma consistente, os camundongos HEM exibiram aumento na concentração plasmática de S100A8 e IL-1 β (p < 0,001). Além disso, essas alterações foram seguidas por aumentos nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 (p < 0,001). Os números de monócitos Ly6C^{hi}CD43⁺ e neutrófilos Ly6G^{hi}CD11⁺ positivos para FLICA foram significativamente maiores em camundongos HEM, em comparação com CON (p < 0,05), sugerindo a ativação de Casp-1 nessas células. Para investigar o papel da ativação da Casp-1, induzida pela HI, na dinâmica microvascular, camundongos HEM e CON tratados com inibidor de Casp-1, YVAD, foram submetidos a MIV e FLD. A HI provocou o aumento do rolamento e adesão de WBC à parede vascular

de camundongos com HEM em comparação aos animais CON ($p < 0,0001$), conforme demonstrado anteriormente. Além disso, os camundongos HEM exibiram redução na velocidade do fluxo sanguíneo ($p < 0,01$), comprometendo a perfusão microvascular ($p < 0,01$). Por fim, a inibição da Casp-1, antes da HI, reduziu o rolamento ($p < 0,01$) e a adesão ($p < 0,05$) de WBC às paredes dos vasos, revertendo a diminuição da perfusão sanguínea microvascular induzida pela HI ($p < 0,01$). Esses resultados demonstram que a HI resulta em alterações microvasculares associadas à liberação de moléculas pró-inflamatórias e à ativação de Casp-1, contribuindo para processos semelhantes à oclusão vascular. Assim, este estudo sugere que a ativação da Casp-1 e suas vias associadas podem ser um potencial alvo terapêutico para mitigar os efeitos da HI, que ocorre em anemias hemolíticas graves, como a AF.

Financiamento: CAPES, FAPESP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.194>

FATORES ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DE HIPER-HEMÓLISE EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

BVM Andrade^{a,b}, ICG Moura^a, MC Ozahata^a, SOG Mateos^c, DTS Cruz^d, CL Dinardo^e

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

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A transfusão de sangue é um recurso terapêutico de grande importância para pacientes com doença falciforme (DF). Entre as complicações associadas às transfusões de sangue, a aloimunização a antígenos eritrocitários é frequente, associando-se à ocorrência de reações hemolíticas pós transfusionais (RHPT). Pacientes com DF são susceptíveis à ocorrência de RHPT de gravidade bastante heterogênea. Em casos extremos, há redução dos níveis de hemoglobina em relação aos pré transfusionais, denotando a ocorrência de destruição de eritrócitos próprios do paciente, além dos transfundidos, por via não totalmente esclarecida. A esta condição se dá o nome de Síndrome de Hiper-hemólise (HS). A predição de ocorrência de HS permite a realização de profilaxia com administração pré-transfusional da droga anti-CD20 (rituximab). Há poucos estudos em literatura que exploraram os fatores de risco clínico para ocorrência de HS. **Objetivos:** Determinar quais são os fatores clínicos associados à ocorrência de HS em pacientes com DF. **Métodos:** Trata-se de estudo caso-controle tendo como fonte os pacientes cadastrados na coorte do Estudo Longitudinal Multicêntrico da Doença Falciforme – REDS-III, de 2013 a 2018, em quatro centros brasileiros: Hemominas, Hemope, Hemorio e ITACI – Instituto de

Tratamento do Câncer Infantil. Identificamos 13 casos de pacientes já transfundidos que apresentaram HS. Para cada caso foram selecionados quatro controles. Os grupos foram comparados em termos sociodemográficos, epidemiológicos, laboratoriais e clínicos. As análises foram realizadas no programa R versão 4.0.5 e foi considerado significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Os pacientes que tiveram HS apresentaram maior proporção de anticorpos irregulares ($p = 0,001$). A ocorrência de HS não se associou às características sociodemográficas e epidemiológicas avaliadas, e nem ao genótipo DF. Os resultados laboratoriais não diferiram entre aqueles que apresentaram ou não o desfecho. **Conclusão:** Os pacientes com DF que desenvolveram HS na Coorte do REDS III apresentaram os anticorpos antieritrocitários como marcadores primordiais para a ocorrência de HS. O número de bolsas transfundidas ao longo da vida e as transfusões por evento agudo, (internação por crise de dor) podem ser um indicativo de maior risco para a ocorrência de HS. Esses dados são importantes para definir um grupo de pacientes mais suscetível a HS, que poderiam ser elegíveis para o uso profilático de rituximabe. É necessário delinear novos estudos, com maior número de amostras, capazes de esclarecer o diagnóstico, fisiopatologia e definir o melhor tratamento para essa complicação.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.195>

REAL-WORLD DATA ON THE TREATMENT OF SICKLE CELL DISEASE WITH VOXELOTOR: RESULTS FROM A BRAZIL'S EARLY ACCESS PROGRAM

RD Cancado^a, ACS Pinto^b, AS Araujo^c, CLC Lobo^d, MS Figureido^e

^a Department of Hematology/Oncology, Hospital Samaritano, São Paulo, Brazil

^b Regional Blood Center, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

^c Department of Hematology, Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, Brazil

^d Department of Clinical Research, Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, Brazil

^e Department of Clinical and Experimental Oncology, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, Brazil

Introduction: Voxelotor, is a first-in-class modifying therapy approved to treat patients with sickle cell disease (SCD), a once-daily, oral treatment that reversibly binds to the α -chain of hemoglobin (Hb) and modulates its affinity for oxygen, inhibits Hb S polymerization, preventing HbS sickling and reducing hemolysis in patients with SCD. Therapeutic approach can be as single agent or in combination with hydroxyurea (HU). Voxelotor was approved by the FDA in 2019 for children over 12 years and from 2021, for children over 4 years. While voxelotor is not yet approved in Brazil,