

programa de Estudo de Epidemiologia de Destinatários e Avaliação de Doadores (REDS-III) com abordagem em pacientes com AF, S-Beta-Talassemia e com hemoglobinopatia SC. **Material e métodos:** Foram analisados os dados de 2793 amostras de pacientes oriundos da coorte do REDS-III no Brasil. Analisamos os quadros clínicos de Úlcera de Perna, Necrose Avascular (NAV), Síndrome Torácica Aguda (STA), Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) e Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico (AVCH) e subdivididos em sexo, idade e pelos genótipos SB0, SB+, SC, SS e outros. As amostras foram coletadas nos centros Hemominas HBH, Hemominas JFO, Hemominas MOC, Hemope, Hemorio e ITACI SP. **Resultados:** Dos genes analisados, o SS foi o que mais se destacou em casos de prevalência e reincidência, seguido do gene SB0, que apresentou maior índice de incidência e uma quantidade significativa no número de casos. O SB+ foi o gene com menor frequência, com exceção na prevalência de NAV (7,14%) e incidência de úlcera de perna (2,38%). A síndrome torácica aguda (50,20%), a úlcera de perna (8,77%) e o AVCI (8,30%) foram as manifestações clínicas mais frequentes na prevalência em adultos, além da maioria dos pacientes serem do sexo feminino. A manifestação clínica mais atingida por crianças foi a síndrome torácica aguda com 791 (52,18%) casos de prevalência e 201 (13,26%) casos de reincidência. Tivemos uma quantidade expressiva no número de casos de prevalência no Hemominas HBH, com destaque na STA (62,4%), NAV (6,14%) e na úlcera de perna (5,37%). O Hemorio foi destaque com maior prevalência em AVCI (8,9%) e AVCH (0,97%). Hemominas MOC apresentou menor prevalência em STA (39,94%) e AVCI (2,48%), e o ITACI SP apresentou menor prevalência em úlcera de perna e NAV, ambos com apenas 1 (0,95%) caso. Os maiores casos de reincidência de úlcera de perna foi no Hemominas JFO em NAV (9,12%) e úlcera de perna (6,57%). O Hemope foi o segundo com maior prevalência de AVCI (8,55%), NAV (4,36%) e úlcera de perna (4,91%), além de apresentar mais casos de reincidência do que prevalência em úlcera de perna (5,45%). **Discussão e conclusão:** As manifestações clínicas tendem a serem mais comuns e severas em pacientes adultos, devido ao acúmulo progressivo de lesões e disfunção progressiva dos órgãos a longo prazo. A STA apresenta maior frequência em crianças, no entanto, pode ocorrer em adultos tornando-se mais grave associada a outras comorbidades, elevando o risco de óbito. Além disso, o genótipo SS apresenta a forma mais severa e grave da doença e consequentemente maior frequência de manifestações clínicas. Com base nos estudos e na análise de dados, observamos que a presença dos genes SB0 e SS estão associadas à expressão de manifestação clínica, sobretudo, em pacientes na fase adulta e do sexo feminino. A STA é o quadro clínico dominante, com alta prevalência e reincidência, afetando um grande número de crianças. Em contrapartida, o AVCH foi o quadro clínico menos frequente, com poucos casos registrados.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104026>

ID - 1373

## FISIOPATOLOGIA DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E O PAPEL DA VIA ALTERNATIVA DO COMPLEMENTO

R Furtado Silva, H Borges Hayacibara, AL Facca, M Espinosa, J Vieira Dos Santos Bianchi

Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença hematológica rara, adquirida e potencialmente grave, caracterizada por hemólise intravascular, trombose e citopenias variáveis. A mutação somática no gene PIGA, localizado no cromossomo X, afeta células-tronco hematopoiéticas e compromete a biossíntese da âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI), responsável pela fixação de proteínas reguladoras do complemento à superfície celular, permitindo ativação descontrolada da via alternativa do sistema do complemento, implicando na destruição de glóbulos vermelhos e manifestações clínicas significativas. **Objetivos:** Revisar a fisiopatologia da Hemoglobinúria Paroxística Noturna, com foco nos mecanismos moleculares envolvidos na ativação da via alternativa do complemento e sua relação com processos inflamatórios, efeitos citotóxicos e manifestações clínicas da doença. **Material e métodos:** A revisão de literatura foi realizada na base de dados do Centro Nacional de Informação sobre Biotecnologia (NCBI), incluindo o PubMed. Foram selecionados artigos em inglês, preferencialmente dos últimos cinco anos, que abordassem os seguintes termos: hemoglobinúria paroxística noturna, anemia hemolítica, via do complemento, GPI, C3 e gene PIGA. **Discussão e conclusão:** A literatura aponta que a mutação no gene PIGA compromete a síntese da âncora GPI, levando à deficiência de proteínas na superfície da membrana de células sanguíneas. Essa deficiência leva à ativação contínua, mesmo na ausência de estímulos externos, conhecido como “C3 tick-over”. Esse circuito consiste em um mecanismo enzimático de retroalimentação, no qual o C3b recém-formado recruta e ativa o Fator B, que por sua vez é clivado pelo Fator D, levando à formação de mais C3 convertase (C3bBb). Essa enzima amplifica a clivagem de C3, gerando mais C3b, perpetuando e intensificando a ativação da via. O acúmulo de C3b leva à formação das convertases de C5, gerando C5a e C5b. C5a, juntamente com C3a, atua como anafilatoxina inflamatória, enquanto o C5b inicia a formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC), composto por C5b, C6, C7, C8 e múltiplas subunidades de C9, que se inserem na membrana plasmática dos eritrócitos deficientes em CD59, formando poros que resultam em lise celular. A hemólise libera hemoglobina livre, que consome óxido nítrico (NO), e arginase, que reduz a arginina disponível para sua síntese. A deficiência de NO favorece a vasoconstrição, disfunção endotelial e trombose. A deficiência das proteínas CD55 e CD59 leva à ativação desregulada da via alternativa do complemento. A ausência de CD55 facilita a formação contínua da convertase de C3, enquanto a falta de CD59 permite a ação do MAC sobre os eritrócitos. A gravidade

da HPN varia conforme o grau de deficiência da âncora GPI, sendo mais intensa em células tipo III. Fatores como infecções, inflamação e cirurgias podem acentuar a ativação do complemento e a hemólise. A inflamação sistêmica e o risco trombótico reforçam a importância de terapias que inibem o complemento, como os bloqueadores de C5. A HPN é um modelo clássico de doença decorrente da falha na regulação do complemento, ocasionada pela mutação no gene PIGA e ausência de CD55/CD59. A compreensão dos mecanismos desse desequilíbrio fisiopatológico, que apresenta implicações clínicas e imunológicas, reforça o uso de terapias-alvo específicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104027>

ID - 3304

#### FROM CLONAL SELECTION TO COMPLEMENT BLOCKADE: EVOLVING CONCEPTS IN PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

AP De Azambuja<sup>a</sup>, MM Oliveira<sup>b</sup>, YC Schluga<sup>a</sup>, RA Marchesini<sup>a</sup>, RA Pasquini<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

<sup>b</sup> CIONC, Curitiba, PR, Brazil

**Background:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, acquired clonal disorder of hematopoietic stem cells caused by somatic mutations in the X-linked PIGA gene. These mutations impair glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor biosynthesis, leading to the absence of GPI-anchored complement regulators such as CD55 and CD59 on blood cells, which become highly susceptible to complement-mediated destruction. The clinical spectrum ranges from subclinical clones to severe hemolytic disease with thrombosis and/or bone marrow failure. Clonal expansion of PIGA-mutant cells may occur via extrinsic immune selection—frequently associated with aplastic anaemia—or intrinsic clonal evolution involving additional genetic alterations. **Objectives:** To perform a comprehensive review of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) by integrating a narrative synthesis of the literature with a retrospective analysis of 180 patients diagnosed and followed at a single reference center. The study aims to describe clinical and laboratory features, clonal distribution, classification subtypes, treatment patterns, and outcomes, while contextualizing real-world cohort data within current knowledge on PNH pathophysiology, clonal dynamics, diagnostic strategies, and therapeutic advances in complement inhibition. **Material e methods:** We conducted a narrative review of the literature, incorporating historical and contemporary studies on PNH pathophysiology, clonal dynamics, diagnosis, and treatment. Key topics included immune-mediated mechanisms of clonal selection, disease classification systems, diagnostic approaches using high-sensitivity flow cytometry, and the evolving landscape of complement inhibition therapies. In parallel, we retrospectively

reviewed the medical records of 180 consecutive patients with confirmed PNH diagnosed between 2000 and 2025 at Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, collecting demographic, clinical, laboratory, and therapeutic data. Clonal distribution, disease subtype classification, treatment patterns, and outcomes were analysed, with particular focus on associations between clonal size, clinical presentation, and prognosis. Flow cytometry with monoclonal antibodies and/or FLAER remains the gold standard for PNH diagnosis, allowing high-sensitivity detection of GPI- deficient cells across hematopoietic lineages. Complement inhibition with eculizumab and ravulizumab, both C5 monoclonal antibodies, has markedly reduced intravascular hemolysis, thrombotic risk, and improved quality of life, although residual extravascular hemolysis from C3-mediated opsonization persists. Novel proximal complement inhibitors—such as pegcetacoplan (C3 inhibitor) and oral alternative pathway inhibitors targeting factor B (Iptacopan) or factor D (Danicopan)—offer broader complement blockade and more flexible dosing options. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) remains the only curative therapy but is limited by high treatment-related risks. Despite these advances, access to complement inhibitors remains uneven worldwide. **Discussion and conclusion:** PNH exemplifies the link between clonal hematopoiesis, immune-mediated bone marrow failure, and complement dysregulation. Understanding its biology is essential for early diagnosis, risk stratification, and personalized care. New complement inhibitors may lessen disease burden. Continued research is needed to optimize therapeutic sequencing, improve accessibility, and clarify the molecular drivers of clonal evolution.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104028>

ID – 1896

#### GENETIC VARIANTS AND LEVELS OF INFLAMMATORY CYTOKINES FROM SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS FROM MANAUS, AMAZONAS, BRAZIL

MOOD Nascimento<sup>a,b</sup>, MMP Luciano<sup>a,b</sup>, RS Leal<sup>c</sup>, VBL Lobato<sup>b</sup>, NA Fraiji<sup>d</sup>, MS Gonçalves<sup>e</sup>, RaR masawmy<sup>a</sup>, SRL Albuquerque<sup>a,d</sup>, AP Alcântara<sup>f</sup>, JPM Neto<sup>a,f,g</sup>

<sup>a</sup> Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada (PPGIBA), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

<sup>c</sup> Pós-Graduação em Farmácia (PPGFAR), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

<sup>d</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brazil