

ID – 1861

## HETERogeneidade Haplótípica do gene GLICOSE 6 FOSFATO DESIDROGENASE EM UMA POPULAÇÃO DE CRIANÇAS BRASILEIRAS

BdO Lobo <sup>a</sup>, DdC Cardoso <sup>a</sup>, RO Benício <sup>b</sup>, SF Fonseca <sup>b</sup>, JC Gonçalves <sup>b</sup>, TL Sena <sup>b</sup>, GV Bortolini <sup>b</sup>, MS Andrade <sup>b</sup>, AdSG Cabral <sup>b</sup>, AbdAD Iocca <sup>b</sup>, Acd Santos <sup>b</sup>, GB Barra <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Sabin Diagnóstico e Saúde, Brasília, DF, Brasil

**Introdução:** A deficiência de Glicose 6 Fosfato Desidrogenase (G6PD) é a enzimopatia mais comum, e sua base genética na população brasileira é reconhecidamente complexa. No entanto, a distribuição regional dos haplótipos do gene G6PD e o perfil de risco da sua deficiência enzimática ainda são pouco caracterizados, justificando a necessidade de estudos populacionais detalhados. **Objetivos:** Caracterizar a heterogeneidade haplótípica do gene G6PD e a distribuição de haplótipos de relevância clínica nas cinco macrorregiões brasileiras, analisando a diversidade e a distribuição de haplótipos patogênicos. **Material e métodos:** Este estudo retrospectivo analisou a heterogeneidade haplótípica do gene G6PD a partir de um banco de dados laboratoriais anonimizados. Foram incluídas 915 crianças (456 meninas, 459 meninos) que realizaram triagem neonatal por NGS entre janeiro de 2021 e janeiro de 2024, a partir de amostras de mucosa oral, totalizando 1.372 haplótipos analisados. Do sistema de informação laboratorial, foram recuperados os dados demográficos (sexo, logradouro) e as variantes genéticas de cada indivíduo. A determinação dos haplótipos foi então realizada a partir das 20 variantes distintas contidas na região genômica do gene G6PD, utilizando o software BEAGLE (v5.5). Para cada macrorregião brasileira, foram calculadas a diversidade haplótípica ( $h$ ), a frequência e o número de tipos de haplótipos patogênicos. O estudo recebeu aprovação ética (CAAE: 79180324.7.0000.0368). **Resultados:** A distribuição dos haplótipos por macrorregião foi: Centro-Oeste (CO)  $n = 475$ , Norte (N)  $n = 389$ , Sudeste (SE)  $n = 273$ , Nordeste (NE)  $n = 122$  e Sul (S)  $n = 112$ . A diversidade haplótípica ( $h$ ) e o número de haplótipos distintos variaram entre as regiões, sendo maior na região N ( $h = 0.450$ ; 14-tipos), seguida por NE ( $h = 0.390$ ; 6-tipos), CO ( $h = 0.386$ ; 13-tipos), S ( $h = 0.357$ ; 8-tipos), e menor na SE ( $h = 0.308$ ; 7-tipos). Dos 22 haplótipos únicos identificados, 9 foram classificados como patogênicos, e sua prevalência combinada demonstrou um gradiente de risco, com as seguintes prevalências: NE ( $n = 5$ ; 4.10%), N ( $n = 10$ ; 2.57%), SE ( $n = 6$ ; 2.20%), CO ( $n = 10$ ; 2.11%) e S ( $n = 2$ ; 1.79%). O perfil de risco também se mostrou distinto em sua natureza: as regiões N e CO apresentaram maior complexidade (5-tipos de haplótipos patogênicos cada), seguidas por SE e S (2-tipos cada), enquanto o risco na região NE foi concentrado em apenas 1 tipo. Um único haplótipo patogênico, que inclui a variante 202G>A, foi o mais prevalente em quatro das cinco regiões, com as seguintes frequências: NE ( $n = 5$ ; 4.10%), SE ( $n = 5$ ; 1.83%), N ( $n = 5$ ; 1.29%), CO ( $n = 6$ ; 1.26%) e S ( $n = 1$ ; 0.89%). **Discussão e conclusão:** A estrutura genética regionalizada do gene G6PD, evidenciada pela variação na diversidade

haplótípica entre N (14-tipos) e S (7-tipos), pode refletir a distinta história demográfica do país. Essa heterogeneidade se estende ao perfil de risco clínico: a maior prevalência no NE (4.10%) contrasta com sua baixa complexidade (1-tipo patogênico), enquanto N e CO apresentam maior diversidade de risco (5-tipos cada). Este cenário sugere que a eficácia dos ensaios diagnósticos pode variar regionalmente. Isso reforça a pertinência de se avaliar estratégias de triagem adaptadas a cada localidade. Em conclusão, existe heterogeneidade na distribuição dos haplótipos do gene G6PD entre as macrorregiões brasileiras, que se manifesta tanto na variação da diversidade genética geral quanto no perfil de risco clínico, que difere em prevalência, complexidade e no tipo de haplótipo patogênico predominante em cada localidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105066>

ID – 740

## IDENTIFICAÇÃO DE S/B-TALASSEMIA LEVE EM RECÉM-NASCIDO COM PADRÃO FS AO NASCIMENTO: RELATO DE CASO COM VARIANTE IVS-II-844 (C>A) E IVS-II-839 (T>C), EM CIS

PKF Bergerhoff, LC Pereira, RVP Ladeira, NdO Carvalho, JN Januário, MB Viana

Nupad – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Introdução:** Talassemia refere-se a distúrbios genéticos hereditários relacionados à hemoglobina, classificados como talassemia alfa e beta, de acordo com a mutação das cadeias alfa e beta da hemoglobina, respectivamente. A S $\beta$ -talassemia é um subtipo de doença falciforme na qual ocorre herança conjunta do gene da hemoglobina S e de uma mutação no gene da beta-globina. A forma leve da S $\beta$ -talassemia costuma evoluir com pouco ou nenhum sintoma nos primeiros meses de vida, devido à presença de Hb A e Hb F em concentrações que inibem a polimerização da Hb S. Conforme a mutação genética subjacente, os sintomas na criança mais velha podem ocorrer, na dependência da concentração da Hb A remanescente. **Descrição do caso:** Recém-nascido do sexo masculino realizou a coleta para triagem neonatal com quatro dias de vida. Os exames de triagem, realizados pelo Nupad e por rede suplementar, apresentaram padrão FS na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e na Focalização Isoelétrica (IEF), sugerindo forma grave de doença falciforme. A investigação familiar revelou pai com Hb AS e mãe com Hb AA e hemograma normal, enquanto a irmã também apresentou Hb AA e hemograma normal. Na PCR alelo-específica feita rotineiramente no Nupad quando se suspeita de doença falciforme, foi detectada a presença dos alelos GAG e GTG no códon 6 da cadeia beta, compatíveis, portanto, com S $\beta$ -talassemia, prevendo-se evolução clínica mais grave. Após 8 meses de vida, sem qualquer sintomatologia, nova dosagem foi feita e obteve-se Hb F 6,2%, Hb A 40,3%, Hb A2 5,0% e Hb S 48,5%. Índices hematimétricos: VCM 66,9 fl, HCM 21,7 pg e

CHCM 32,5%. Foi feito sequenciamento do gene HBB que revelou dupla mutação no íntron 2, IVS-II-844 (C>A) e IVS-II-839 (T>C), em cis, além da mutação S. A presença do padrão FS na triagem neonatal sugere anemia falciforme homozigótica (Hb SS) ou S $\beta$ -talassemia. Na S $\beta$ -talassemia, o padrão é, em geral FSA, com a fração S em proporção superior à de A. O achado intrigante neste caso é a ocorrência de padrão FS em RN que se revelou, posteriormente, ter uma forma leve de S $\beta$ -talassemia (Hb A 40,3%, aos 8-meses de vida), ocasionada por dupla mutação no íntron 2 do gene HBB que, pela literatura internacional e na nossa experiência da triagem em MG (3-casos anteriores), tem curso clínico realmente leve. Como ocorreu neste caso e também nos outros, pediatras que desconhecem essa forma de S $\beta$ -talassemia têm tendência a considerar tais crianças como portadoras de traço falciforme e não recomendar a conduta correta de adotar o protocolo para doença falciforme. A razão pela qual a mutação  $\beta$ -talassemia encontrada não se expressou no período neonatal com a produção de cadeia A, como esperado, é desconhecida e merece investigação adicional. De acordo com os dados laboratoriais dos pais, podemos assegurar que o pai é portador de traço falciforme e a mãe tem uma forma silenciosa de beta-talassemia heterozigótica, com concentração de Hb A2 nos limites de referência e ausência de alteração nos índices hematimétricos, o que está de acordo com a literatura internacional e também com nossa experiência acumulada. **Conclusão:** A S $\beta$ -talassemia leve do tipo IVS-II-844 (C>A) e IVS-II-839 (T>C), em cis, pode simular doença falciforme grave na triagem neonatal (padrão FS), exigindo investigação genética para o diagnóstico correto e conduta adequada. O relato destaca a importância da correlação entre os achados laboratoriais e o histórico familiar.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105067>

ID – 736

#### INCIDÊNCIA E CARACTERÍSTICAS PROTEICAS DA HEMOGLOBINOPATIA SD NA TRIAGEM NEONATAL EM MINAS GERAIS: UM ESTUDO PROSPECTIVO DE 10 ANOS

LC Pereira, PKF Bergerhoff, RVP Ladeira, JN Januário, MB Viana

Nupad – Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Introdução:** A hemoglobinopatia SD é uma condição relativamente rara em nível mundial. O padrão FSD observado na focalização isoelétrica durante a triagem neonatal é considerado incomum. Um estudo anterior realizado pelo Nupad em parceria com a Fundação Hemominas, no período de 1999 a 2012, evidenciou que recém-nascidos com esse padrão apresentam evoluções clínicas distintas: enquanto alguns desenvolvem manifestações compatíveis com anemia falciforme, outros apresentam quadro semelhante ao do traço falciforme. Nesses casos, foram identificadas as variantes estruturais D-Punjab (HBB:c.364G>C) e Korle-Bu (HBB:c.220G>A),

respectivamente. **Objetivos:** Estimar a incidência das hemoglobinas S/D-Punjab e S/Korle-Bu em Minas Gerais e caracterizar o perfil proteico dessas hemoglobinas na triagem neonatal, por meio da Focalização Isoelétrica (IEF) e Cromatografia Líquida de alta eficiência (HPLC). **Material e métodos:** Foram utilizadas técnicas de PCR alelo-específica para identificação das variantes S (gAg/gTg, códon 6) e D-Punjab (Gaa/Caa, códon 121). Nos casos suspeitos da variante Korle-Bu, foi realizado o sequenciamento do gene HBB para confirmar a mutação. A caracterização proteica das variantes foi feita por IEF e HPLC. **Resultados:** Entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024 (10-anos), foram triados 2.177.336 recém-nascidos em Minas Gerais. Destes, 10 apresentaram Hb S/D-Punjab e 9 Hb S/Korle-Bu, resultando em uma média anual de dois casos em um programa que triou aproximadamente 220 mil recém-nascidos por ano. Não foram observadas diferenças de incidência entre os sexos masculino e feminino. A incidência geral do padrão FSD na focalização isoelétrica foi de 1:114.000 recém-nascidos (95% IC 1:79.000 – 1:208.000). As incidências específicas foram de 1:218.000 para Hb S/D-Punjab (95% IC 1:135.000 – 1:573.000) e 1:242.000 para Hb S/Korle-Bu (95% IC: 1:146.000 – 1:698.000). Em comparação, a incidência de doença falciforme de todos os subtipos no estado foi de 1:1.150 em 2023. Na IEF, ambos os genótipos apresentaram o padrão FSD. Observações em duplo-cego revelaram que a fração D encontra-se mais separada da fração S nos casos de Hb S/D-Punjab, indicando que essa variante é discretamente mais anódica que a Hb Korle-Bu. Na HPLC, a fração D-Punjab apresenta tempo de retenção na janela da Hb D, enquanto a Korle-Bu situa-se na janela de Hb A2/E, permitindo distinção clara entre as variantes. As concentrações relativas de hemoglobina na triagem neonatal variaram de 2,5% a 11,7% para Hb D-Punjab (média: 5,5%) e de 5,0% a 15,7% para Hb Korle-Bu (média: 8,3%). As concentrações de Hb S foram de 2,9% a 6,5% (média: 4,2%) para S/D-Punjab e de 3,3% a 10,8% (média: 6,1%) para S/Korle-Bu. **Discussão e conclusão:** As hemoglobinopatias Hb S/D-Punjab e Hb S/Korle-Bu apresentam incidências semelhantes em Minas Gerais, em torno de 1 caso para cada 200.000 recém-nascidos triados. Apesar de ambas exibirem padrão FSD na focalização isoelétrica, distinguem-se com facilidade quando a HPLC é utilizada. Na IEF, a diferenciação entre as variantes é possível, mas exige condições ideais para leitura do gel e observador experiente. Considerando que a evolução clínica dessas variantes é distinta, o diagnóstico correto na triagem neonatal é essencial para o adequado acompanhamento das crianças.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.105068>

ID – 67

#### INFLUÊNCIA DO EXCESSO DE PESO E METAINFLAMAÇÃO NA DEFICIÊNCIA DE FERRO NA INFÂNCIA

VC Pereira, JC Pina Faria

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