

blood cells (WBC). However, the mechanism by which genetic variants lead to leukocyte difference in SCD patients remains unclear. **Methods:** Genome wide association (GWA) analyses were carried out with 2409 participants. Association of WBC count and genetic markers were investigated in homozygous sickle cell anemia (HbSS) participants and compound heterozygous sickle cell hemoglobin C (HbSC) participants. **Results:** GWA analyses showed that variants in genes TERT, ACKR1 and FAM3C were associated with WBC count variation. **Discussion:** The well-studied association between WBC count and Duffy null phenotype (variant in ACKR1) in healthy populations was replicated, reinforcing the influence of the SNP rs2814778 in WBC. **Conclusion:** Genetics plays an important role in regulating WBC count in patients with SCD. Due to the relationship between reduced WBC count and elevated clinical presentation, our results points to potential therapeutic targets for patients with SCD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.176>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTO-IMUNE E ANEMIA APLÁSTICA IMUNOMEDIADAS EM PACIENTE COM TIMOMA QUE APRESENTOU FUSARIOSE DISSEMINADA

AGE Santos^a, MSP Pedrosa^b, JC Amarante^c, FL Sousa^c, MM Nascimento^c, TMB Silveira^c

^a Universidade de Mogi das Cruzes (UMC), Mogi das Cruzes, SP, Brasil

^b Universidade Nilton Lins (UNL), Manaus, AM, Brasil

^c AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

Introdução/Objetivo: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é caracterizada pela presença de auto-anticorpos que se ligam aos eritrócitos e diminuem a sobrevida dessas células. A anemia aplásica (AA) é uma doença hematológica rara caracterizada pela falência medular. O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma paciente com Timoma B3 que apresentou AHAI e posteriormente AA secundárias à neoplasia primária, cursando com fusariose disseminada. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 36 anos, nuligesta, diagnóstico em 2019, de Timoma B3, com carcinomatose pleural e mediastinal (EC IV), irresecável. Tratada com carboplatina e paclitaxel por 4 meses, com resposta parcial, em seguimento desde 2020. Em 2021, apresentou quadro de dispneia associado a TEP, sendo identificada anemia com Coombs direto positivo. Submetida a transfusão de hemácias devido anemia sintomática e introduzido imunossupressão com metilprednisolona 1 mg/kg pelo diagnóstico de AHAI, apresentando resposta terapêutica satisfatória. Em abril de 2022 apresentou recaída da AHAI secundária a furunculose na mama esquerda, tratada com antibioticoterapia. Na ocasião, evidenciada neutropenia associada à anemia, submetida a avaliação medular que apresentava medula óssea hiperclular com alterações mais evidentes em série eritrocítica, sem identificação de

população anômala. Tratada com Prednisona 1 mg/kg/d por 2 meses com melhora hematimétrica apenas parcial. Em julho mantinha neutropenia e passou a apresentar plaquetopenia, sendo optado por Biópsia de Medula Óssea, conclusiva para Anemia Aplástica. Evoluiu com lesões cutâneas difusas por todo tegumento, sendo então diagnosticada com Fusariose disseminada, com acometimento também de seios da face. Iniciado anfotericina lipossomal e voriconazol, porém pela evolução clínica rápida e desfavorável com neutropenia grave associada, sem perspectivas de melhora da neutropenia de forma rápida dado quadro de base, optado por transfusão de granulócitos. Paciente apresentou melhora clínica expressiva após transfusão de granulócitos, recebendo alta hospitalar com Voriconazol. Atualmente, a paciente mantém tratamento com ciclosporina e eritropoetina e segue sem evidência de infecção fúngica, com melhora das citopenias, mantendo-se fora de suporte transfusional. **Discussão:** O timoma é um tumor sólido capaz de desencadear fenômenos paraneoplásicos imuno-mediados, como a AHAI e a AA. Essas desordens hematológicas também podem ser secundárias a tratamentos com antineoplásicos, infecções virais e, mais raramente, infecções fúngicas. Embora a sobrevida global dos pacientes com Timoma EC IV seja de 60-84% em 5 anos, a ocorrência de AHAI e AA secundárias implicam em aumento significativo da morbidade e mortalidade. A neutropenia prolongada e imunossupressão de linfócitos T relacionadas à AA são fatores de risco para infecções fúngicas invasivas, como a fusariose com mortalidade que beira virtualmente a quase 100% nos imunossuprimidos. **Conclusão:** O relato de caso busca retratar um caso de resolução de fusariose disseminada em paciente gravemente imunossuprimida por AA severa secundária a Timoma, no qual a transfusão de granulócitos e o arsenal de terapia antifúngica foram fundamentais para a erradicação da infecção.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.177>

ENDOCANNABINOID SYSTEM AND SICKLE CELL ANEMIA: CNR2 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH PRIAPISM

ACM Berti^{a,b}, VS Ramos^b, LA Souz-Júnior^b, GA Bernardino^b, GS Arcanjo^c, L Gazarini^b, MAC Bezerra^c, DGH Silva^{a,b}, E Belin-Júnior^b

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São José do Rio Preto, Brazil

^b Comissão Setorial de Avaliação (CPTL), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, Brazil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil

Objectives: Evaluate the association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the endocannabinoid system (ECS) with

the hemolytic and vasculopathy subphenotypes in sickle cell anemia (SCA) patients. **Methodology:** The study was performed with 297 SCA patients (median age 30 years, range 6 to 66 years, 171 males, 57.6%), enrolled and regularly followed in a reference center in northeast Brazil. Clinical and laboratory data were obtained from medical records. Patients were divided into subgroups according to clinical complications. The control group was patients without complications. Peripheral blood samples from all patients were collected, and genomic DNA was extracted using the phenol-chloroform protocol. The SCA genotype was confirmed with PCR followed by restriction analysis with Dde I, and alpha thalassemia ($-\alpha^{3.7kb}$) mutation was detected with GAP-PCR. MAGL (rs604300, A>G), FAAH (rs324430, C>A), CNR1 (rs7766029, T>C), and CNR2 (rs35761398, TT>CC) polymorphisms were genotyped using TaqMan assays. **Results:** Overall, 73 patients developed stroke (24.6%), 80 of the men presented priapism (46.8%), and 144 (48.5%) were assigned as the control group (for priapism, $n = 58$). Regarding clinical and laboratory data, gender, total hemoglobin (Hb), reticulocyte count, indirect bilirubin, and lactate dehydrogenase were not associated with clinical complications. Lower levels of Hb F (%) were associated with stroke (stroke, $Hb F 5 \pm 3.3\%$ vs. control group, $Hb F 9.6 \pm 5.6$, $p < 0.0001$), and the non-mutated genotype for $-\alpha^{3.7kb}$ was associated with priapism ($p < 0.0001$). Due to a better fit of data, the overdominant model of inheritance was adopted for all SNPs. The TT-CC genotype for CNR2 SNP (33 [42.3%] in the priapism group and 31 [53.4%] in control) was independently associated with priapism, even when $-\alpha^{3.7kb}$ was included as a confounder (OR = 0.386 [0.175 – 0.854], $p = 0.019$). No statistical association was found for the other SNPs analyzed. **Discussion:** SCA is an inherited disease characterized by the homozygous genotype of HBB:c.20 T>A mutation, which encodes Hb S. The main determinant of SCA severity is the Hb S polymerization level, leading to hemolysis, vasculopathy, vaso-occlusion, and an inflammatory state. In a quest for new insights into the pathophysiology and therapies in SCA, the ECS posts as a potential candidate once it demonstrates a significant role in several biochemical and physiological pathways of clinical interest. The receptor cannabinoid 2 (CB2), encoded by the CNR2 gene, is mainly expressed in immune cells and plays a crucial role in the regulation of the immune system. Activation of CB2 receptors exerts potent anti-inflammatory effects, reducing the production of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and IL-1 β and reducing leukocyte infiltration and migration, decreasing tissue damage and inflammation. In our study, the lower chance of developing priapism associated with the TT-CC genotype for CNR2 demonstrates a potential CB2 effect in regulating SCA complications by modulating inflammation. **Conclusion:** The genetic and biochemical basis of SCA complications still needs to be completed, and searching for new predictors is essential. Based on CB2 functions and our findings, this gene represents a potential candidate for modulating SCA pathophysiology. Now, it's important to find out how this modulation functionally occurs.

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO F352V (RS9536314) DO GENE KL NO DESENVOLVIMENTO DE COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME

ABS Araújo^a, GS Arcanjo^b, JVG Batista^b, AP Silva^b, CA Brandão^a, BV Alcantara^b, ACD Anjos^{b,c}, AS Araujo^c, AR Lucen-Araújo^b, MAC Bezerra^b

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Objetivos: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária, caracterizada por grande variabilidade clínica que pode ser influenciada por fatores genéticos. Neste sentido, o gene KLOTHO é visto como alvo molecular promissor devido seu papel na biologia do óxido nítrico, estresse oxidativo e adesão vascular, processos importantes na clínica dos indivíduos com AF. O objetivo do estudo foi avaliar se o polimorfismo (rs9536314) do gene KL está relacionado com o desenvolvimento de complicações clínicas como crise vaso-oclusiva, acidente vascular cerebral, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, priapismo e dactilite em pacientes pediátricos com anemia falciforme acompanhados no programa de triagem neonatal da Fundação HEMOPE. **Métodos:** O estudo foi conduzido por comparação de grupos, sendo realizada a caracterização clínica e molecular em 274 pacientes com AF entre 3 e 18 anos (mediana de idade 11 anos, 50,7% do sexo masculino). Todas as complicações clínicas registradas adequadamente nos prontuários, desde o nascimento até a data da avaliação final (06/2022), foram computadas. **Resultados:** Dos 274 pacientes genotipados, 202 (73,7%) tiveram genótipo TT, 67 (24,4%) TG e 5 (1,82%) GG. Os resultados das análises de associação demonstraram que o SNP rs9536314 não estava relacionada com as complicações clínicas avaliadas ($p > 0,05$). **Discussão:** Embora pesquisas tenham associado a presença desse polimorfismo como fator de risco para a ocorrência de priapismo, na população de estudo deste trabalho esses dados não foram reproduzidos, o que pode estar relacionado as diferentes populações estudadas, tal como a quantidade de pacientes avaliados e a utilização de diferentes critérios na divisão de grupos. No que diz respeito as análises de associação com as outras complicações clínicas dos indivíduos pediátricos, observou-se que o SNP KL rs9536314 também não se mostrou associado com o risco de desenvolvimento de nenhuma delas. Apesar disto, ainda se faz necessária a realização de estudos futuros com uma amostra populacional maior para a confirmação destes resultados. **Conclusão:** Por fim, considerando que as complicações clínicas da doença possuem um caráter multifatorial e que vários genes estão possivelmente envolvidos no seu desenvolvimento, outros genes candidatos também devem ser investigados. Além disso, dada suas associações fisiopatológicas percebe-se que o KL pode ser um modulador da doença, sendo