

SPUR CELL ANEMIA EM PACIENTE COM HEPATOPATIA AVANÇADA: RELATO DE CASO

BC Tan^a, MLR Tan^b, GF Silva^a, RM Miyazima^a, GA Frandoloso^a, FLGM Magalhães^a

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente cirrose hepática com quadro de anemia de acantócitos (Spur cell anemia). **Materiais e métodos:** Este estudo foi realizado por meio da coleta de dados do prontuário hospitalar do paciente. **Resultados:** Paciente masculino de 38 anos, portador de cirrose hepática Child C de etiologia alcoólica, encaminhado à unidade de emergência do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná do ambulatório de gastroenterologia por quadro de hematomas espontâneos em membros inferiores bilateralmente e em região de membro superior direito. Os exames laboratoriais de admissão demonstravam sinais de hepatopatia avançada, como aumento de bilirrubinas (BT 18,87 mg/dL; BD 7,08 mg/dL), albumina reduzida (2,3 g/dL) e RNI aumentado (2,23), associada a anemia grave (Hb 4,6 g/dL), de padrão hemolítico, com reticulocitose ($229.000/\text{mm}^3$) e aumento de LDH (376 U/L), além redução de fibrinogênio (108 mg/dL). Realizada transfusão de concentrado de hemácias, plasma e crioprecipitado, com estabilização do quadro de hematomas, mas com manutenção da anemia hemolítica, mesmo após transfusões. Descartadas anemias autoimune e hemoglobinúria paroxística noturna. Além disso, foi aventada a possibilidade de Síndrome de Zieve, um importante diagnóstico diferencial de anemia hemolítica nos pacientes hepatopatas. Porém, devido à ausência de icterícia colestática, hiperlipidemia e sem melhora mesmo em abstinência alcoólica, esta possibilidade demonstrou-se menos provável. Realizado esfregaço de sangue periférico, com presença de grande quantidade de acantócitos, sendo feito o diagnóstico de Spur Cell Anemia. Após estabilização clínico laboratorial, paciente recebeu alta, com acompanhamento ambulatorial e encaminhado para transplante hepático. **Discussão:** Anemia de acantócitos ou Spur Cell anemia, está associada a quadros avançados de hepatopatia. As principais teorias em relação a sua patogênese envolvem desarranjos na composição lipídica e proteica na membrana das hemácias, alterando sua fluidez e deformabilidade, acelerando a sua destruição no baço. Os principais achados laboratoriais são de anemia hemolítica e presença de acantócitos no esfregaço periférico e o único tratamento curativo é o transplante hepático. Medidas de suporte que são comumente usadas na doença hepática avançada não parecem alterar o curso e não melhora com a interrupção do uso de álcool. Deve-se evitar ou pelo menos minimizar as transfusões de sangue devido ao risco de sobrecarga de ferro. Um diagnóstico diferencial de anemia hemolítica em pacientes portadores de hepatopatia crônica é a Síndrome de Zieve, que se apresenta com a tríade clássica de anemia, icterícia colestática e hiperlipidemia, sendo a cessação do álcool o tratamento mais eficaz, com os sintomas geralmente desaparecendo em 4 a 6 semanas. **Conclusão:** As anormalidades

hematológicas estão presentes de diversas formas nos pacientes portadores de hepatopatia. Anemia de diversas etiologias ocorre em muitos desses pacientes e a patogênese em cada caso é diferente e é importante sua identificação para iniciar a terapia adequada. Diagnósticos diferenciais a serem avaliados em pacientes hepatopatas com anemia hemolítica são a Spur Cell anemia e a Síndrome de Zieve.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.210>

POTENTIAL CLINICAL APPLICATION OF A FLOW CYTOMETRY METHOD FOR QUANTIFICATION OF FETAL HEMOGLOBIN (HbF) CONTENT IN RED BLOOD CELLS (RBCS) IN SICKLE CELL DISEASE (SCD)

ML Arrojo^{a,b}, JMS Lima^b, MES Santos^a, GM Berbel^a, JPZ Muraroli^a, APRD Zanelli^c, CC Bonaldo^c, PVB Palma^c, ACS Pinto^c, S Kashima^{c,d}, DT Covas^{c,d}, RA Panepucci^{a,c,d}

^a Functional Biology Laboratory (LFBio)

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

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

^d Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil

Introduction: Hydroxyurea, the 1st line treatment for SCD, induces HbF, inhibiting polymerization of mutant HbS and cell sickling. However, laboratory tests that assess HbF induction do not quantify the % of effectively protected RBCs (%pRBC), i.e. those with HbF content (cHbF) > 10 pg/RBC. While chromatography (HPLC) determines the HbF% among blood Hb (HbF%), classical flow cytometry (cFC) provides the % HbF+ RBCs (Fcell%), including RBCs with very little HbF. We have developed an unprecedented method of quantitative CF (qFC) that uses an internal cellular control, composed of samples of umbilical cord blood (UCB) and adult blood with known mean HbF contents (MCHbF), allowing the distribution of cHbF/RBC in the population is determined, including the %pRBC. **Aim:** Validate the method and demonstrate its potential clinical application in SCD. **Methods:** The MCHbF of 9 UCB samples were pre-calculated, multiplying the HbF% by the respective MCH obtained with a hematological analyzer, and compared with the MCHbF derived by qFC, in order to evaluate the correlation and linearity of the method. A total of 40 samples from 29 SCD (SS) patients had their hematimetric indices and %pRBC determined. From these, %Fcell (n=27) and HbF% (n=15) were obtained, totaling 12 samples characterized by all methods, which were evaluated for correlation between themselves and with hematimetric data. Hb<9/dL was used to distinguish high (n=18) from low (n=9) clinical risk patients. %Fcell and %pRBC were compared for their ability to

predict high-risk patients, based on the area under the ROC curve (AUC). **Results:** Pre-calculated and qFC-derived MCHbF from UCB samples were significantly correlated (Pearson $r = 0.65$, $p = 0.02$). This correlation improved for fresh samples ($n = 5$; $r = 0.91$, $p = 0.01$), with pre-calculated and qFC-derived MCHbF differing by less than 10%. Of the 12 samples characterized by all methods, all 10 with $HbF\% > 10\%$ had $Fcell > 99\%$. In contrast, $\%pRBC$ correlated strongly and linearly across all $HbF\%$ ($r = 0.89$, $p < 0.0001$). In line, both $HbF\%$ and $\%pRBC$ showed significant positive correlations with RBC counts, Hb, and hematocrit (Hct); and negative correlations with the % reticulocytes (%Ret) and Red Cell Distribution Width (RDW). However, $Fcell$ correlated only with Hct. Considering all 27 samples evaluated, $Fcell$ correlated further only with Hb and RDW; however, $\%pRBC$ was further correlated positively with MCHC, and negatively with WB cells, Ret No, and % immature Ret. Correlations improved for all 40 samples. The potential of $\%pRBC$ to predict high-risk patients was much higher (AUC=0.969, $p < 0.0001$) than that of $Fcell$ (AUC=0.873, $p = 0.0019$), with a sensitivity of 94.4% and a specificity of 88.9%, for $\%pRBC < 65\%$. **Discussion:** The identification of samples with similar $HbF\%$ and distinct $\%pRBC$ (and vice-versa) highlights the unique ability of our qFC method to assess cHbF distribution in the RBC population of these patients. Evaluating consecutive samples from 7 patients, $\%pRBC < 40\%$ in 3 patient samples correctly anticipated an imminent clinical worsening, despite normal $Fcell$ and hematimetric indices. **Conclusion:** Our results demonstrate an improved ability of the qFC method to stratify SCD patients, strongly suggesting its potential as a marker to predict patients at risk of vaso-occlusive events.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.211>

ESTUDOS EM ANDAMENTO FASE IB E IIA: CROSSWALK-A E CROSSWALK-C, RANDOMIZADOS E CONTROLADOS POR PLACEBO - CROVALIMABE NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE EPISÓDIOS VASO-OCCLUSIVOS NA DOENÇA FALCIFORME

MA Salvino^a, B Antmen^b, FC Asirwa^c, S Chonat^d, L Franceschi^e, P Eleftheriou^f, A Inati^g, J Mahlangu^h, E Nurⁱ, S Payá-Pernía^j, A Charania^k, D Gradinaru^l, A Hsia^m, T Perretti^l, S Sreckovic^m, P Bartolucciⁿ

^a Hospital São Rafael, Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde (PPGMS), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Departamento de Hematologia Pediátrica, Hospital Adana Acibadem, Adana, Turquia

^c Instituto Internacional do Câncer (ICI), Eldoret, Quênia

^d Department of Pediatrics, Emory University School of Medicine and Aflac Cancer and Blood Disorders Centre, Children's Healthcare of Atlanta, Atlanta, Estados Unidos

^e Medicina Interna, Azienda Ospedaliera di Verona-Policlinico G.B. Rossi, Verona, Itália

^f University College London Hospital, Londres, Reino Unido

^g Escola de Medicina da Universidade Libanesa Americana, Byblos, e NINI Hospital, Trípoli, Líbano

^h Centro de Cuidados Integrados de Hemofilia, Hospital Charlotte Maxeke Johannesburg e Universidade de Witwatersrand e NHLS, Joanesburgo, África do Sul

ⁱ Amsterdam UMC, Amsterdã, Países Baixos

^j Servicio de Hematología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Sevilla, Espanha

^k F. Hoffmann-La Roche Ltd, Londres, Reino Unido

^l F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basileia, Suíça

^m Genentech, Inc., South San Francisco, Estados Unidos

ⁿ Service de Médecine Interne, CHU Henri Mondor, Creteil, França

Introdução: Na doença falciforme (DF), uma mutação pontual no gene da beta-globina resulta na produção de hemoglobina S (HbS), que pode polimerizar-se após desoxigenação. A polimerização distorce a membrana dos glóbulos vermelhos e gera eritrócitos falciformes, contribuindo para oclusões microvasculares que podem manifestar-se através de crises vaso-oclusivas agudas e dolorosas (CVOs). Para pacientes (pts) com DF 70% das visitas às emergências e 90% das hospitalizações estão relacionadas a CVOs. Apesar de tratamentos existentes para prevenção de CVO, morbidade e mortalidade permanecem consideráveis; o tratamento da CVO aguda é limitado a cuidados de suporte. Dados não clínicos relacionam a desregulação do complemento na fisiopatologia da DF, incluindo vaso-oclusão, hemólise, inflamação, trombogenicidade, ativação endotelial e lesões de órgãos. Crovalimabe (Crova) é um anticorpo monoclonal anti complemento C5 que permite adm SC de baixo volume após dose IV inicial. Descrevemos 2 estudos randomizados, controlados por placebo avaliando Crova em pts com DF: CROSSWALK-a (fase 1b; NCT04912869) e CROSSWALK-c (fase 2a; NCT05075824) com centros abertos atualmente no Brasil. **Objetivos:** CROSSWALK-a avalia segurança de Crova no manejo de CVOs agudas não-complicadas. CROSSWALK-c avalia eficácia e segurança de Crova como terapia adjuvante na prevenção de CVOs. **Métodos:** Pts 12-55 anos, pesando ≥ 40 kg, diagnosticados com DF (HbSS homozigótica ou talassemia heterozigótica HbS/ β^0), vacinados contra N. meningitidis, H. influenzae tipo B e S. pneumoniae são elegíveis. Terapias concomitantes para DF são permitidas. CROSSWALK-a: Pts com CVO aguda não complicada necessitando hospitalização e opióides parenterais, histórico de ≤ 10 CVOs nos 12 meses pré-randomização. Pts elegíveis serão randomizados 2:1 para dose única IV peso-dependente de Crova ou placebo, monitorados na hospitalização e durante observação por 84 dias, seguido de acompanhamento de segurança por 322 dias (10,5 meses). O objetivo principal do CROSSWALK-a é avaliar a segurança até Dia 84, incluindo: Incidência e gravidade de eventos adversos, Incidência e gravidade de reações relacionadas à infusão e hipersensibilidade, Alterações em sinais vitais e resultados de exames laboratoriais específicos. Serão avaliados também eficácia, farmacocinética (PK), farmacodinâmica (PD),