

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM),
Uberaba, MG, Brasil

Introdução: Um dos fatores conhecidos como desencadeantes de crises vaso-oclusivas (CVO) na doença falciforme (DF) é a infecção viral, que exacerba processos inflamatórios agudos e promove a produção de citocinas que aumentam a adesão vascular. Conhecer o perfil imunológico destes pacientes, sobretudo relacionado aos linfócitos TCD8 e células natural killer (NK), responsáveis pela defesa celular contra vírus, pode auxiliar na compreensão da fisiopatologia das CVO relacionadas a estas infecções. **Objetivos:** Avaliar o perfil imune relacionado aos linfócitos citotóxicos de crianças com DF e comparar entre os genótipos da doença. **Material e métodos:** Foram analisadas as células mononucleares do sangue periférico de 22 pacientes com DF, com idade de 1 a 13 anos, com os seguintes genótipos: HBSS, HBS⁰ e HBSC. O RNA total foi extraído e transcrito utilizando-se kits comerciais. A quantificação da expressão dos genes que codificam a perforina, granzima B, FAS ligante, Tbet, IL-2, IL-12, IFN γ foi realizada por qPCR, utilizando-se sondas TaqMan. Adicionalmente, foi quantificada por citometria de fluxo a expressão de perforina nas formas total e ativada e granzima B em células TCD8 e NK, na ausência ou presença de estímulo com IL-2 (37°C por 72h), em sete pacientes com DF (quatro HbSS, um HbS⁰ e dois HbSC). **Resultados:** Em relação à expressão dos genes avaliados, foi possível observar que pacientes HbSC apresentaram menor quantidade de transcritos de PRF1, GZMB, FASL, IFNG, TBX21 e uma maior expressão de IL2 comparados àqueles com genótipo HbSS e HBS⁰. Na avaliação da produção de proteínas citolíticas, pacientes HbSS e HbS⁰ apresentaram maior quantidade de linfócitos T CD8 expressando PrF ativada na ausência de estímulo ($p=0,040$). Entretanto, após o estímulo com IL-2, indivíduos HbSS e HbS⁰ apresentaram menor quantidade de células NK que expressavam perforina total e granzima B em comparação àqueles HbSC ($p=0,0014$ e $p=0,024$, respectivamente). As demais análises, incluindo comparações quanto ao uso de hidroxiureia não mostraram diferenças significativas. **Discussão e conclusão:** Os dados indicam que pacientes com genótipo HbSC apresentam menor expressão de genes citotóxicos (PRF1, GZMB, FASL, IFNG, TBX21) e maior expressão de IL2, sugerindo uma resposta imune menos citotóxica. Já indivíduos HbSS e HbS β^0 mostraram maior frequência de linfócitos T CD8 com perforina ativada sem estímulo, indicando ativação basal aumentada. No entanto, após estímulo com IL-2, esses mesmos genótipos apresentaram menor resposta das células NK, com menor expressão de perforina e granzima B, sugerindo possível exaustão funcional. O uso de hidroxiureia não influenciou significativamente os resultados. Esses achados destacam diferenças imunológicas importantes entre os genótipos, com implicações potenciais no prognóstico e manejo da doença falciforme. Os resultados indicam que pacientes HbSC têm menor expressão de genes citotóxicos e maior expressão de IL2, sugerindo menor ativação imune. Já HbSS e HbS β^0 apresentam maior ativação basal de linfócitos T CD8, mas menor resposta de células NK ao estímulo.

Apoio Financeiro: UFTM e FAPEMIG.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104120>

ID - 2486

BCL11A AND HBS1L-MYB GENETIC VARIANTS PREDICT ADVERSE CLINICAL PHENOTYPES IN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

GS Arcanjo^a, AP Silva^a, MV Diniz^a,
ABS Araújo^a, TSS França^b, AS Araujo^c,
FF Costa^d, IF Domingos^e, AR Lucena- Araujo^a,
MAC Bezerra^a

^a Genetics Postgraduate Program, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

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

^d Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^e Cardiology Emergency Unit of Pernambuco, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

Introduction: Individuals with sickle cell anemia (SCA) exhibit substantial clinical heterogeneity influenced by several factors, including fetal hemoglobin (HbF) levels, a major protective factor in the disease. High HbF levels have a significant physiological impact, primarily by reducing the intraerythrocytic concentration and polymerization of HbS. Consequently, elevated HbF levels in SCA are consistently associated with reduced mortality and morbidity, as well as a lower frequency of several clinical complications. Variations in HbF levels have been attributed to the co-inheritance of genetic variants affecting key transcriptional regulators of gamma-globin expression, such as BCL11A and MYB, which may also be implicated in the risk of disease complications. **Objectives:** In this study, we investigated the association of BCL11A (rs4671393 G>A, rs1427407 G>T, rs11886868 T>C) and HBS1L-MYB (rs9399137 T>C) polymorphisms with major clinical complications in 409 adult Brazilian SCA patients, followed at a single reference center in Pernambuco (HEMOPE). **Material and methods:** Genotyping was performed using real-time PCR with TaqMan[®] probes. Clinical and laboratory data were retrospectively obtained from medical records. The clinical complications evaluated included stroke, avascular necrosis (AVN), leg ulcers (LUs), priapism, and acute chest syndrome (ACS). The control group comprised SCA patients aged ≥ 18 years who had not developed any of the five major complications by the time of study censure. **Results:** Logistic regression analysis adjusted for age, gender, and vaso-occlusive crises (VOCs) per year revealed that ancestral genotypes (lower HbF genotypes) of BCL11A and HBS1L-MYB polymorphisms were significantly associated with increased risk of

multiple SCA complications. Specifically, BCL11A rs4671393 was independently associated with higher risk of stroke ($p = 0.020$), AVN ($p = 0.016$), LUs ($p = 0.019$), priapism ($p = 0.045$), and ACS ($p = 0.015$); rs1427407 was independently associated with stroke ($p = 0.041$), AVN ($p = 0.010$), LUs ($p = 0.003$), priapism ($p = 0.005$), and ACS ($p = 0.010$); rs11886868 was independently associated with LUs ($p = 0.012$); and HBS1L-MYB rs9399137 was independently associated with stroke ($p = 0.003$), AVN ($p = 0.010$), and LUs ($p = 0.014$). Kaplan–Meier and Cox proportional hazards regression models, adjusted for age, gender, and VOCs per year, confirmed that carriers of high-risk genotypes had a greater cumulative incidence of these complications over time. A genetic risk score (GRS) was constructed by summing the number of risk alleles across the four SNPs. Logistic regression analysis, adjusted for age and sex, indicated that higher GRS values were significantly associated with an increased likelihood of developing clinical complications ($p < 0.001$), suggesting that each additional risk allele contributes to a higher probability of experiencing disease-related complications. **Discussion and conclusion:** Our findings reveal strong associations between BCL11A and HBS1L-MYB polymorphisms and major SCA complications in a well-characterized cohort, reinforcing the clinical significance of HbF regulation in SCA management. Collectively, these results highlight the synergistic contribution of HbF-related genetic modulators in predicting adverse clinical phenotypes, thereby enhancing risk stratification in SCA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104121>

ID – 3361

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA SC NO ESTADO DO AMAZONAS

NL Azevedo^a, MCB Facanha^a, EC Cardoso^b, CCMX Albuquerque^c, WC Costa-da-Silva^d, GAS Soares^d, AM Magalhães JMd, Tarragô^a, AG Costa^d, ES Carvalho^a, AMA Marie^e

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^c Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^e Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A Hemoglobina C resulta de variação pontual no gene HBB (c.19G>A), substituindo o glutâmico por lisina na

posição 6 da β -globina (p.Glu6Lys), alterando a permeabilidade iônica e a morfologia das hemácias. A hemoglobina S decorre de alteração no mesmo gene, no códon 6 (GAG>GTG), com substituição do glutâmico por valina (p.Glu6Val) e formação de hemácias falciformes. A presença concomitante em heterozigose composta caracteriza a doença da hemoglobina SC, historicamente considerada mais branda, mas com impacto clínico mais expressivo do que se presumia. Apesar de mais frequente que o estimado, permanece subestimada e sem diretrizes clínicas específicas. **Objetivo:** Descrever o perfil sociodemográfico e clínico-laboratorial de pacientes com hemoglobinopatia SC, atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM). **Metodologia:** Este é um estudo observacional, descritivo transversal, com coleta de dados no período de 2014 a 2024. Os dados foram coletados a partir de análise de prontuários físicos e eletrônicos de 17 pacientes com HbSC confirmada por HPLC, que estão em acompanhamento no HEMOAM. Foram coletadas variáveis sociodemográficas, clínicas (complicações e tratamento) e laboratoriais (hemograma). **Resultados:** Dos 17 pacientes, 13 (76,4%) são do sexo feminino, 4 (23,5%) do sexo masculino, sendo a maioria de cor parda (70,5%) com idade média de $12,7 \pm 12,3$. A maioria dos pacientes residentes em Manaus (58,8%) e 41,1% no interior. A triagem neonatal foi registrada em 64,7% dos casos. Complicações clínicas ocorreram em 13 (76,4%) pacientes, destacando-se crises vaso-oclusivas (84,6%), infecções (46,1%), síndrome torácica aguda (30,7%), icterícia (23,1%), osteonecrose (23,1%) e sequestro esplênico (23,1%). Quanto aos dados hematológicos, o nível médio de hemoglobina foi de $11,14 \pm 0,97$ g/d; hematócrito $31,78 \pm 2,93\%$, VCM $77,32 \pm 7,46$ fL, HCM $27,12 \pm 2,71$ pg, RDW $16,45 \pm 1,22\%$ e reticulócitos $4,47 \pm 2,19\%$. A contagem de leucócitos foi de $8,42 \pm 3,19 \times 10^3/\mu\text{L}$ e as plaquetas apresentaram média de $266,82 \pm 103,29 \times 10^3/\text{mm}^3$. O uso de hidrox-ureia foi registrado em 70,5%, todos recebiam ácido fólico e 47,0% realizaram transfusões sanguíneas, geralmente de 1 a 5 ao ano. Não houve óbitos. **Discussão:** Os achados deste estudo reforçam que a hemoglobinopatia SC apresenta fenótipo clínico de relevância. No total, 76,4% dos pacientes apresentaram complicações clínicas, principalmente crises vaso-oclusivas, síndrome torácica aguda e osteonecrose. Esses resultados estão de acordo com estudos recentes, que relatam alta prevalência de morbididades e risco vitalício de eventos vaso-oclusivos e hemólise, capazes de agravar a doença ao longo da vida. As alterações laboratoriais observadas, como anemia leve, microcitose e reticulocitose, refletem um quadro de hemólise crônica compensada, semelhante ao descrito em outras pesquisas. Assim como apontado na literatura, destaca-se a histórica negligência no manejo da HbSC e a necessidade de diretrizes específicas para sua abordagem. **Conclusão:** Embora a HbSC geralmente apresente curso clínico menos grave do que outras formas de doença falciforme, observou-se elevada frequência de complicações e alterações laboratoriais, o que reforça a necessidade de acompanhamento sistemático e manejo individualizado. Os dados obtidos neste estudo evidenciam a importância da vigilância clínica contínua e da adoção de estratégias preventivas para minimizar a progressão da doença e suas repercussões.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104122>