

Introduction: As people with haemophilia (PwH) are ageing, they can develop atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Electrocardiograms (ECG) alterations may be a sign of ASCVD in PwH. **Aim:** To describe the prevalence of resting ECG alterations among asymptomatic PwH. **Methods:** PwH aged ≥ 30 years participated in the Haemophilia Cardiovascular Risk (HemoCardio) Study. PwH with previous ASCVD event were excluded. Obesity, systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidaemia were evaluated. Resting ECG traces were analysed according to universally accepted reference values and the ELSA-Brasil results for asymptomatic Brazilian men. Based on the universal accepted normal values and using the QT index, we further described the altered ECGs as minor or major changes, according to the Minnesota Code. **Results:** Sixty-four PwH were included. Median age at study entry was 43.5 years [IQR (interquartile range), 35.0–51.8]. Most patients had haemophilia A (81%) and 47% were severe. Prevalence of obesity, SAH, DM, and dyslipidaemia were 16%, 56%, 14%, and 72%, respectively. All the PwH had sinus rhythm, except for one, who had an implanted pacemaker due to idiopathic third-degree atrioventricular block. Altered ECGs were found in 25% and 30% of PwH, according to universal or ELSA-Brasil criteria, respectively. Major changes were found in 8 PwH (13%) according to the Minnesota Code, including 2 ECGs with ischaemia-like wall inactivity. **Conclusion:** The prevalence of altered ECG varied from 25% to 30% among asymptomatic PwH. In addition, there was a high prevalence of SAH and dyslipidaemia, but.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.378>

EMBOLIA PULMONAR APÓS CIRURGIA ORTOPÉDICA EM IDOSO COM HEMOFILIA A - RELATO DE CASO



DDL Nascimento^a, ACR Meira^a, MFH Costa^{a,b,c}, MC Pereira^c, MCG Silva^c, VMA Bandeira^c, LG Carvalho^a, MCB Correia^{a,b}, AM Vanderlei^b

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

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HemoPE), Recife, PE, Brasil

^c Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A hemofilia A é doença hereditária, cerca de 6 vezes mais prevalente quando comparada a hemofilia B. A ocorrência de embolia pulmonar é raro nessas doenças, com poucos casos descritos na literatura. Há associações de pacientes que possuíam trombofilia em associação, neoplasias, bem como nos eventos de cirurgias ortopédicas. **OBJETIVO: caso clínico:** Homem, 67 anos, admitido no pós-operatório de correção cirúrgica de fratura transtrocanterica em fêmur direito após queda de própria altura. De antecedentes pessoais: hipertensão arterial crônica, diabetes mellitus tipo 2, cefaleia do tipo tensional crônica, HCV+ não tratado, etilista. Nos antecedentes familiares, nota-se que há uma predominância da doença nos homens da família, como tios e irmãos. Paciente refere que quando criança seus

ferimentos demoravam muito para cicatrizar e que não recebia tratamento adequado, fator que contribuiu para o surgimento de deformidades ainda jovem. Ao exame físico, nota-se várias deformidades e artroses em articulação coxofemoral direita, joelhos e tornozelos, incluindo hemartrose em ambos joelhos, além de amputação prévia de hálux direito por gangrena séptica. Deambula com dificuldade, está emagrecido e tem dificuldade de adesão aos tratamentos propostos de suas comorbidades. O paciente possui diagnóstico prévio de Hemofilia A hereditária moderada, e se encontrava em uso de profilaxia secundária de longa duração (PSLD) com FVIII plasmático 1500 UI 3 vezes por semana há 6 anos, além de estar em uso crônico de Metformina, Losartana, sinvastatina e amitriptilina. No último escore FISH (2019) realizado com o paciente, obteve-se um resultado de 15, onde o paciente relatou incapacidade de agachar, correr, subir escadas e sentar e levantar-se. No atual internamento, evolui em leito de enfermaria, em uso diário de FVIII 2000 UI em bólus e enoxaparina 120 mg. Realizado Ultrassonografia Doppler de membros inferiores, onde não foram evidenciados sinais de trombose venosa profunda. Em seguida, realizada Tomografia Computadorizada de Tórax, onde foi possível observar sinais compatíveis com o diagnóstico de Embolia Pulmonar. **Discussão:** Casos de embolia pulmonar nos pacientes com hemofilia são de rara ocorrência, quando um paciente com dispneia e fatores de risco adjacentes, como o paciente do relato, no pós-operatório de cirurgia ortopédica, devem ser realizados exames de imagem e a possibilidade de embolia investigada, a fim de instituir tratamento adequado e evitar desfechos desfavoráveis. **Conclusão:** Considerando que existe um estado de hipocoagulação nas hemofilias, a possibilidade de ocorrência de um embolismo pulmonar muitas vezes pode passar despercebida pela equipe assistencial, sendo este relato de importância para corroborar com a literatura médica vigente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.379>

EXPRESSÃO DE BAFF (B-CELL ACTIVATING FACTOR) E RESPOSTA IMUNE TH2 É MAIOR EM PACIENTES QUE EVOLUEM COM RECIDIVA NA HEMOFILIA A ADQUIRIDA



JO Frade-Guanaes^{a,b}, AP Racanelli^{a,b}, LH Siqueira^a, C Costa-Lima^a, SS Medina^a, MP Colella^a, SAL Montalvão^a, GG Yamaguti-Hayakawa^a, MC Ozelo^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A hemofilia A adquirida (AHA) é uma doença autoimune com maior incidência em idosos. Ocorre em decorrência do desenvolvimento de autoanticorpos contra o fator VIII da coagulação (inibidores). Para atingir remissão, os pacientes são tratados com imunossupressão (IS). Há poucos estudos que exploram os mecanismos da resposta imune na



AHA. O objetivo desse estudo é determinar o papel dos linfócitos T (através da expressão de suas citocinas) e linfócitos B (por meio da expressão de proteínas que ativam o receptor de células B, como o *B-cell activating factor* (BAFF) e o *A-proliferation inducing ligand* (APRIL)), em uma avaliação longitudinal de pacientes com diagnóstico de AHA. **Método:** Células mononucleares de sangue periférico (PBMC) foram coletadas de pacientes com diagnóstico de AHA em no mínimo dois momentos distintos: (1) ao diagnóstico antes do início da IS (*baseline*), (2) quando alcançaram remissão completa (RC, com títulos de inibidor $<0,6$ UB/mL e FVIII >50 UI/dL), ou quando considerado falha do tratamento. Os pacientes que evoluíram com recidiva (inibidor $>0,6$ UB/mL), nova amostra foi coletada em cada recidiva, antes do reinício da IS. Posteriormente, o PBMC foi descongelado e cultivado em meio RPMI-1640, na proporção de $7,5 \times 10^5$ células/poço em placas de 48 poços. Após 24h, as células foram estimuladas com 1 UI/poço de fator VIII recombinante (rFVIII) ou acetato de miristato de forbol (PMA) ($1 \mu\text{M}$) com ionomicina ($1 \mu\text{M}$). Após 24h de incubação, as células foram devidamente marcadas com anticorpos monoclonais anti-CD4, anti-CD25-FoxP3, interleucina (IL)-17a, IL-4, TGF- β , IFN- γ , TNF- α , IL-21, anti-CD19, BAFF e APRIL e analisadas por citometria de fluxo no citômetro BD FACSCalibur™. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 11 pacientes com diagnóstico de AHA, com mediana de idade de 59 anos (intervalo 9 a 75 anos), onde a maioria eram mulheres (7/11, 63,6%). Entre os fatores etiológicos, 72,7% foram considerados de causa idiopática, seguido de doenças autoimunes (18,2%) e gravidez (9,1%). Todos os pacientes receberam IS, onde oito (72,7%) usaram corticosteroide (CS) e ciclofosfamida (CP), um recebeu apenas CP, um utilizou CS e rituximabe, e um recebeu CS, CP e três ciclos de rituximabe. Destes, todos atingiram remissão completa. No entanto, 4/11 (36,4%) apresentaram pelo menos uma recidiva. Foi observado um aumento significativo da produção de IL-17a nas células estimuladas com rFVIII isoladas no *baseline* de todos os pacientes em comparação com células de indivíduos saudáveis ($p=0,01$). Curiosamente, as células isoladas no *baseline* de pacientes com recidiva após diferentes tentativas de IS, apresentaram uma diferença significativa para a expressão de IL-4 ($p=0,009$), IL-21 ($p=0,02$) e TGF- β ($p=0,01$) em comparação a células de indivíduos saudáveis. Essa diferença não foi observada no grupo de RC sustentada. Apenas células isoladas no *baseline* de pacientes com recidiva de AHA (independente do estímulo) apresentaram expressão aumentada de BAFF ($p=0,01$ com rFVIII estimulado e $p=0,007$ para células não estimuladas) quando comparadas a PBMCs isoladas de indivíduos saudáveis. **Conclusão:** Nesse estudo, todos os pacientes com AHA apresentaram resposta imune Th17. No entanto, a presença de resposta imune Th2 e aumento da expressão do BAFF ao diagnóstico, foi observado apenas nos pacientes que posteriormente evoluíram com recorrência da resposta autoimune ao FVIII. O BAFF é responsável por controlar a maturação das células B e está associado à produção de autoanticorpos em diferentes condições autoimunes. Nesse estudo, o BAFF se mostrou como potencial marcador para recidiva da AHA.

HEMOFILIA A ADQUIRIDA

DB Lamaison, F Dortzbacher, TB Soares, V Predebon, XPH Condori, JP Portrich, AS Ribeiro, ET Calvache, MN Trindade, AA Paz

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivos: Este estudo objetiva relatar caso de Hemofilia A adquirida. **Relato de caso:** Feminina, 74 anos, com histórico de meningeoma supratentorial, artrite reumatoide e tabagismo, procurou atendimento por dor abdominal e torácica à esquerda, associada à equimose costal ipsilateral, com cerca de 25 cm, equimose em pernas e membros superiores, bem como sangramento gengival. Negava sintomas B e linfonodomegalias. Iniciada investigação, evidenciaram-se anemia com padrão de doença crônica e ferroopenia, bem como linfocitose discreta (6500 linfócitos) e alargamento de TTPa de 64,9s ($R < 32,5s$). Ecografia de abdome sem esplenomegalia. Prosseguiu-se com realização de teste da mistura, com plasma citratado do paciente em associação a pool de plasma normal citratado, com resultado de 51,8s em temperatura ambiente e 61,8s aquecido à 37°C , ou seja, sem correção. Dosado fator VIII $< 0,7\%$ (R 60 - 150%), fator Von Willebrand 353% (R 50 - 160%) e pesquisa de anticoagulante lúpico negativa. Somado a isso, realizou-se dosagem de anti-FVIII, constatada positividade na concentração de 11 UI, compatível com diagnóstico de Hemofilia A Adquirida. Devido a linfocitose persistente, solicitou-se imunofenotipagem de sangue periférico com positividade para células B maduras (CD19+ e CD20+), com características monoclonais (Ig Lambda/Ig Kappa-), além de expressão de CD5, CD23 e CD200 compatível com Leucemia Linfocítica Crônica. Assim, iniciou-se imunossupressão combinada com prednisona e ciclofosfamida, bem como terapia hemostática caso sangramentos com fator de bypass rFVIIa. Paciente evoluiu com melhora clínica e significativo aumento de fator VIII. **Discussão:** A hemofilia A adquirida é uma entidade rara, mais comum em mulheres, com incidência de 1,34 a 1,48 casos por milhão ao ano. Em 60% dos casos não se encontra causa subjacente, porém pode estar associada a doenças auto-imunes, sendo a principal a Artrite Reumatoide, e 12% a neoplasias. Dentre as manifestações clínicas, denotam-se hematomas e equimoses extensas. Sangramentos articulares não são comuns como na hemofilia hereditária, haja visto que resíduos do fator VIII são capazes de gerar trombina e postergar a fibrinólise na sinóvia. A suspeita diagnóstica inicia-se com a presença de TTPa prolongado isolado, o que caracteriza deficiência ou inibição de fatores da via intrínseca. Peça fundamental no diagnóstico diferencial é o TTPa mix, que quando não corrigido vai ao encontro da presença de inibidor ou anticoagulante lúpico. Na ausência de anticoagulante lúpico, cogita-se na presença de inibir adquirido, que pode ser mensurado por técnicas como teste de Bethesda modificado ou anti-FVIII por ELISA, além disso, é importante quantificar o título do inibidor. O tratamento baseia-se em dois pilares, hemostático e imunossupressor. No que tange ao hemostático, caso haja sangramentos importantes, deve-se usar agentes de bypass, como rFVIIa e CCPa. Já no tratamento imunossupressor, busca-se estratégia capaz de erradicar o inibidor e se pauta nos níveis de FVIII e