

participants were males or females aged 18-55 years with no clinically significant medical or physical conditions. Participants were randomized to 1 of 5 cohorts (n = 8 per cohort [6 nivalimab, 2 placebo]) to receive nivalimab 30 mg/kg IV infused over 60, 30, 15 or 7.5 min (0.5, 1, 2, or 4 mg/kg/min), nivalimab 60 mg/kg IV infused over 15 min (4 mg/kg/min) or matching placebo. Escalation to the next dose level was permitted following review by a safety monitoring committee. Safety was assessed by the frequency and nature of treatment-emergent adverse events (TEAEs). **Results:** A total of 40 participants (70% female, 93% white) received study drug and were included in the safety analysis; 39 completed the study. A total of 12 participants (40%) experienced TEAEs across all nivalimab dosing cohorts and 1 (10%) participant experienced TEAEs following administration of placebo. The most frequently reported TEAE was headache, reported by 6 participants with nivalimab and 1 participant with placebo. Nausea was reported by 3 participants receiving nivalimab. Grade 2 injection site reactions were reported by 2 participants but were considered unrelated to the investigational agent. None of the TEAEs were severe, and no participants discontinued treatment due to TEAEs; there were no serious adverse events or deaths. Only 4 participants experienced AEs that occurred within 24 hours after the infusion that were considered related to the study drug. Lower rates of nivalimab infusion were associated with fewer TEAEs, while participants receiving 4 mg/kg/min (as either 30 mg/kg infused over 7.5 min or 60 mg/kg infused over 15 min) reported more TEAEs. **Discussion:** Single doses of nivalimab, when administered at doses up to 60 mg/kg and infusion rates up to 4 mg/kg/min were safe and well-tolerated in healthy adults. **Conclusion:** The frequency of reported TEAEs was lower in participants receiving IV nivalimab at rates of 1 or 2 mg/kg/min, providing a target infusion rate for current and future studies. **Conflicts of interest:** JHL, AV, LEL are employees of Janssen Research & Development, LLC, and AMBP is an employee of Janssen Latin America, which are a wholly owned subsidiaries of Johnson & Johnson, and may own stock or stock options in Johnson & Johnson.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.023>

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE PRECEDENDO ENDOCARDITE POR STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS ASSOCIADA À PROVÁVEL NEOPLASIA COLORRETAL

ACP Silva, G Augusto, AL Machado, P Vicari,
KS Marques, VLP Figueiredo

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor
Público do Estado de São Paulo (HSPE), Instituto de
Assistência Médica ao Servidor Público Estadual
(IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Apresentar caso clínico de paciente com anemia hemolítica autoimune (AHAI) precedendo endocardite por *Streptococcus gallolyticus* (antigo *Streptococcus bovis*), em provável associação à neoplasia colorretal. Trata-se de condição incomum, raramente relatada em literatura médica, destacando-se assim sua relevância científica. **Material e métodos:**

Trabalho descritivo retrospectivo de caso clínico realizado através da coleta de dados registrados em sistema operacional do IAMSPE e revisão de literatura. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 80 anos, com diagnóstico de AHAI por anticorpos quentes, tratada a princípio com prednisona 1 mg/kg/dia que apresentou recaída após redução da dose. Recebeu após 4 meses do diagnóstico Rituximabe 375 mg/m² por 4 semanas, não obtendo resposta adequada. Atendida no Pronto Socorro do HSPE, com piora de queixas constitucionais e visto em exames anemia macrocítica, com hemoglobina (Hb) de 5,2 g/dL, provas de hemólise positivas, pesquisa de anticorpos extraíveis do núcleo negativa, cinética do ferro, vitamina B12 e ácido fólico normais, sorologias para HBV, HCV, HIV e sífilis negativas e estudo medular sem alterações relevantes. Realizado corticoterapia e Azatioprina por 5 semanas, sem melhora nos níveis de Hb. Durante internação paciente apresentou febre, com identificação de *S. Gallolyticus* em hemoculturas e vista insuficiência valvar mitral em ecocardiograma transtorácico que não existia em exame prévio. Foi instituído tratamento com antibioticoterapia para endocardite, sem melhora hematimétrica. Feito imunoglobulina humana, 40 mg/kg/dia por 5 dias, no entanto sem sucesso. Devido às condições clínicas da paciente não foi possível prosseguir investigação com colonoscopia em busca de neoplasia colorretal e a paciente evoluiu a óbito. **Discussão:** A AHAI é definida como o aumento da destruição das células vermelhas por mecanismos autoimunes, usualmente mediada por autoanticorpos contra antígenos de superfície dos eritrócitos. É relativamente rara e pode ser primária/idiopática ou secundária à infecções, doenças autoimunes, malignidades, principalmente desordens linfoproliferativas, e drogas. Há associação da AHAI com infecções virais, bacterianas e parasitárias, como HCV, HIV, CMV, pneumococo e leishmaniose. Não há, entretanto, em literatura casos descritos de associação entre infecção pelo *S. gallolyticus* e AHAI. A relação entre sua infecção e o câncer colorretal já é bem estabelecida. A presença de endocardite por *S. gallolyticus* incrementa a possibilidade de carcinoma colorretal. No presente caso a paciente apresentava AHAI, infecção pelo *S. gallolyticus* e endocardite. Analisando a refratariedade do caso ao tratamento instituído e sabendo da alta incidência de neoplasia colorretal em associação com endocardite e infecção pelo *S. gallolyticus* é possível que o caso descrito se tratasse de AHAI secundária à neoplasia colorretal e endocardite por *S. gallolyticus*. **Conclusão:** O presente relato de caso reitera a vasta apresentação clínica com diferentes causas de AHAI e a necessidade de se entender a fisiopatologia e os mecanismos envolvidos em cada apresentação, bem como sua associação com quadros infecciosos e neoplásicos. O conhecimento dos mecanismos mediadores dessas condições pode determinar tratamento e abordagens específicas com melhores respostas clínicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.024>

DOENÇA POR CRIOAGLUTININAS COM RESPOSTA INICIAL A CORTICOTERAPIA E IMUNOGLOBULINA: RELATO DE CASO

MS Urazaki^a, FR Dalarmi^b, R Saad^{a,b},
ACB Lauretto^{a,b}, MIG Silva^a, SM Martins^a,
MFL Castro^a, AF Pedrão^a, AKH Teixeira^a

^a Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba (SCMA), Araçatuba, SP, Brasil

^b Centro Universitário Católica Salesiano Auxilium (UniSalesiano), Araçatuba, SP, Brasil

Objetivos: Relatar um caso clínico de paciente diagnosticado com Doença por Crioaglutininas (CAD) e tratamento inicial. **Material e Métodos:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão do prontuário. **Relato de caso:** Homem de 60 anos, etilista, tabagista, buscou atendimento médico devido a episódios de calafrios, febre 38°C, fraqueza e palidez há 1 semana, coincidindo com queda de temperatura na cidade. Paciente apresentou-se icterício, com hepatoesplenomegalia, anemia (Hb 5g/dL, Ht 16%, VCM 74fl) e pneumonia lobar. Solicitada transfusão de concentrado de hemáceas, com provas de compatibilidade alteradas: identificação de anticorpo irregular crioaglutinina (auto-anticorpos IgM) com titulação 1:2048, teste de antiglobulina direta (TAD) positivo 3+ e TAD monoespecífica IgG neg, IgM 4+, C3c 3+, C3d 4+. Exames de investigação: DHL>1.000U/L, haptoglobina<10 mg/dL, bilirrubina total 4,0 mg/dL, indireta 1,6 mg/dL, sorologias (HIV, VDRL, *Mycoplasma pneumoniae*, vírus Epstein-Barr, hepatites B e C) negativas, imunofixação sérica de proteínas com presença de banda monoclonal IgM kappa. Biópsia de Medula Óssea (BMO) hiper-celular e com linfocitose, com imunohistoquímica favorecendo aspecto reacional, com presença de agregados linfoides de células B (CD20+), ocasionais linfócitos T (CD3+) e plasmócitos (CD138+) no interstício, ausência de malignidade no material analisado. Tomografia de tórax e abdomen sem alterações sugestivas de neoplasia. Realizou tratamento hospitalar com glicocorticoide (metilprednisolona 1 mg/kg por 9 dias), imunoglobulina (500 mg/kg/dia por 5 dias) e antibiótico-terapia devido pneumonia, além de recomendação para evitar exposição ao frio. Recebeu alta com Hb 6,5 g/dL e prednisona 1 mg/kg/dia, com retorno ambulatorial após 15 dias, com nova Hb de 11,5 g/dL, iniciado desmame de cortico-terapia e planejamento para início de rituximabe. **Discussão:** A CAD tem incidência de 0,5 a 1,9 casos por milhão de pessoas por ano, representa 15-30% das anemias hemolíticas autoimunes (AHAI). A CAD é definida como AHAI com TAD monoespecífico positivo fortemente para C3d e negativo ou fracamente positivo para IgG; e títulos de crioaglutinina igual ou maior que 64 em 4°C. A CAD deve ser distinguida da Síndrome do Anticorpo a Frio (CAS), causada por uma comorbidade subjacente, como infecção (*Mycoplasma pneumoniae*, Epstein-Barr), doenças linfoproliferativas, autoimunes ou neoplasia. Os pacientes com CAD possuem uma desordem linfoproliferativa clonal B detectável em BMO, mas sem evidência clínica ou radiológica de malignidade. A ligação de crioaglutininas na superfície dos eritrócitos resulta em aglutinação e induz à hemólise dependente do complemento através da ativação da via clássica. Pacientes assintomáticos podem ser acompanhados sem terapia medicamentosa, evitando exposição ao frio. Corticoterapia apresenta baixos índices de resposta na literatura. Plasmaférese e imunoglobulina podem ser consideradas em casos mais graves até início de terapia específica, direcionada à célula B clonal (rituximabe, bendamustina, fludarabina, bortezomibe) e inibidores do complemento (sutimlimabe, pegcetacoplan). **Conclusão:** A CAD é rara, sendo necessário o diagnóstico apropriado com

TAD monoespecífico, crioaglutininas e exclusão de doenças linfoproliferativas subjacentes. O tratamento deve ser individualizado, sendo mostrada resposta inicial à corticoterapia associada à imunoglobulina no presente caso, fato não observado rotineiramente na CAD.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.025>

DESENVOLVIMENTO DE UM VETOR VIRAL PARA EXPRESSÃO DA PROTEÍNA HEMOPEXINA PARA TERAPIA GÊNICA EM DISTÚRBIOS ASSOCIADOS AO AUMENTO DOS NÍVEIS DE HEME EXTRACELULAR LIVRE

F Lima ^a, BW Hounkpe ^b, CRP Moraes ^a, IT Borba-Junior ^a, MS Barbosa ^a, FF Costa ^a, EV Paula ^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: O heme é uma molécula fundamental para o ser humano, mas fora da célula ele se torna tóxico, podendo levar a uma série de complicações, como a ativação da coagulação. A hemopexina (HPX) é uma proteína circulante responsável por remover o heme livre da circulação, liberado principalmente em condições hemolíticas. Doenças onde há muita hemólise levam a uma sobrecarga de heme livre, causando um consumo da HPX. O uso de vetores virais baseados em vírus adeno-associado para expressar proteínas ausentes ou disfuncionais tem se tornado uma estratégia atraente para o tratamento de diversas doenças. Nosso objetivo foi desenvolver um vetor viral baseado em um vírus adeno-associado que expressa HPX humana e testar sua eficácia e segurança em um modelo animal de sobrecarga de heme livre. **Materiais e métodos:** Um vetor AAV-8 foi produzido contendo a sequência de cDNA completa de HPX humana (hHPX). Os camundongos foram injetados com doses crescentes de 2×10^{12} , 1×10^{13} e 2×10^{13} genomas de vetor/kg, enquanto um grupo de controle recebeu um vetor vazio (empty). O sangue foi obtido a cada duas semanas para dosagem da hHPX por ELISA. A expressão também foi confirmada em amostras de fígado obtidas após 6 semanas da infusão e a atividade funcional avaliada por desafio com heme e hemólise induzida por fenilhidrazina. **Resultados:** A expressão de hHPX no fígado foi confirmada por RT-PCR e Western blot. A expressão sustentada de hHPX foi observada até 58 semanas no plasma. A expressão foi dependente da dose e não associada a sinais clínicos de toxicidade. Os níveis de hHPX foram significativamente reduzidos por infusões de heme e hemólise induzida por fenilhidrazina. Nenhuma toxicidade clínica ou sinais laboratoriais de dano hepático foram observados em estudos preliminares de curto prazo de desafio com heme. **Discussão:** Nossos resultados sugerem que a hHPX expressa pelo nosso vetor é capaz de remover o excesso de heme livre na circulação, baseado na diminuição de seus níveis. **Conclusão:** A expressão a longo prazo de hHPX pode ser alcançada com vetores AAV em camundongos. Estudos adicionais são