

performed by polymerase-chain reaction. F8 sequencing was carried out for all people. **Results:** We included 168 people with inherited hemophilia A and high-responding inhibitors, median age 6-years at ITI start. Intron 22 inversion was the most prevalent variant (53.6%), followed by nonsense (16.1%), small insertion/deletion (11.3%), and large deletion (10.7%). In comparison with intron 22 inversion, the odds of ITI failure were 15.5 times higher (Odds Ratio [OR = 15.50]; 95% Confidence Interval [95% CI 4.59–71.30]) and 4.25 times higher (95% CI 1.53–12.3) among carriers of F8 large deletions and small insertions and deletions, respectively. **Conclusion:** F8 large deletions and small insertions/deletions predicted ITI failure after a first course of ITI in patients with severe hemophilia A and high-responding inhibitors. This is the first study showing F8 large deletions and frameshift variants as determinants of ITI failure.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.977>

HEMOFILIA A ADQUIRIDA EM GRÁVIDAS E PUÉRPERAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

FH Pistori^a, FRC Walczak^a, MDRF Roberti^a,
RM Camelo^b

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Hemofilia A adquirida (HAA) é um distúrbio de coagulação raro devido ao desenvolvimento de autoanticorpos neutralizantes contra o fator VIII (FVIII), chamados inibidores. Os dados da literatura sobre a HAA associada à gravidez e ao puerpério são escassos. O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura atual sobre tratamento e desfechos associados à HAA durante a gravidez e o puerpério. O estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42022353004) e conduzido seguindo a declaração PRISMA 2020. Buscas estratégicas foram realizadas em março/23 e atualizadas em março/24 nas bases de literatura PubMed, Embase, Cochrane e LILACS. Publicações relatando grávidas e puérperas com HAA foram incluídas. Dados individuais foram extraídos, quando disponíveis. A qualidade metodológica foi avaliada através de questionários do Joanna Briggs Institute (JBI) adaptados. De 759 reportes, incluíram-se 58 publicações (13 coortes e 45 relatos de caso) descrevendo 177 mulheres, sendo 25 (14%) grávidas e 155 (88%) puérperas. Três tiveram ou mantiveram HAA em duas gestações ou puerpérios diferentes. A idade mediana em 168 (95%) mulheres foi 31,3 anos (intervalo 17–50). Todas apresentaram inibidor positivo, com título mediano 10,7 BU/mL (intervalo 0,7–1600; n = 168). O tempo mediano para o diagnóstico foi 59,5 dias (intervalo 0–335) após o parto (n = 95) e 20 dias (intervalo 0–120) após o primeiro episódio de sangramento (n = 12). Cento e setenta (96%) mulheres tiveram pelo menos um episódio de sangramento. Sessenta e duas (35%) mulheres necessitaram de hemotransfusão, 11 (6%) foram submetidas a histerectomia e 4 (2%) tiveram choque hipovolêmico. Prescreveram-se agentes hemostáticos em 99 (60%) mulheres, sendo agentes de bypass em 76 (43%). Das 163

(92%) mulheres que realizaram tratamento com IS, 67/147 (46%) receberam somente corticosteroides e 76/147 (52%) receberam uma combinação de corticosteroides com outro(s) agente(s) imunossupressor(es). A Remissão Completa (RC) foi alcançada em 140 (79%) mulheres, sendo espontânea em 12 (7%) e após tratamento com Imunossupressores (IS) em 128 (72%). O tempo mediano para RC entre aquelas que receberam IS foi 4,0 meses (intervalo 0,6–131) após o diagnóstico (n = 29), 1,0 mês (intervalo 0,0–13,4) após o início do tratamento (n = 42) e 6,0 meses (intervalo 1,0–6,0) durante o acompanhamento (n = 4). Cinco (3%) mortes foram relatadas, sendo que 3 (2%) foram relacionadas a sangramento. Duas (1%) mulheres atingiram RC antes do óbito. Sete neonatos tiveram confirmação da presença de inibidor circulante, 4 sangraram e 2 morreram. A qualidade metodológica foi alta em 4/13 (31%) coortes e em 19/45 (42%) dos relatos de caso. A mortalidade em HAA associada à gravidez e ao puerpério não pode ser negligenciada. Quando necessário, associam-se diversas terapias para o controle hemostático. Corticosteroides são o tratamento mais utilizado para erradicação. Existe risco de transmissão de anticorpos para neonatos com potencial sangramento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.978>

DOENÇA DE VON WILLEBRAND TIPO 2A ASSOCIADA A ANGIODISPLASIA INTESTINAL: UM RELATO DE CASO

MS Carvalho, TRM Barbosa, LIPF Filho

Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

Introdução: A doença de von Willebrand tipo 2 é uma desordem hereditária rara da coagulação decorrente de alterações congênitas nessa molécula, afetando seu funcionamento, causando sangramentos leves a severos. Embora a relação fisiopatológica com angiodisplasia intestinal ainda não seja totalmente compreendida, evidências sugerem uma conexão complexa entre os dois distúrbios, justificando a importância de relatar este caso. **Relato:** Paciente feminina, 57 anos, com histórico de anemia ferropriva por perdas sanguíneas digestivas crônicas, epistaxe e melena recorrentes. EF normal. Hemograma revelou anemia normocítica e normocrômica, com plaquetas e leucócitos normais. Prescreveu-se ácido tranexâmico VO e iniciou-se investigação com colonoscopia e cintilografia intestinal, constatando sangramento sem outras alterações. Em seguida, foi realizada a dosagem do FvW:Ag (88,9) e de FvW:RCo (18,1). A relação FvW:RCo/FvW:Ag menor que 0,6 foi consistente com o diagnóstico de DVW tipo 2A, sendo confirmado pela análise multimérica do FvW que mostrou ausência de multímeros de médio e alto peso molecular na paciente e em seus familiares. Para terapêutica, foram liberadas 4 doses de FvW sob demanda. A paciente, no entanto, perdeu seguimento. Um ano depois, retornou com piora dos sangramentos intestinais e anemia (Hb: 8,8). EDA sugeriu angiodisplasia duodenal. Foram instituídas então 2 infusões de Noripurum e profilaxia semanal com FvW. Contudo, nesse período ainda apresentou crises de sangramento e precisou

transfundir hemácias algumas vezes. Optou-se, em seguida, pelo tratamento com talidomida 100mg/dia e suspensão do FvW pelo risco de trombose, o que resultou em melhora significativa no quadro. **Discussão:** A relação entre a doença de von Willebrand tipo 2A e a angiodisplasia intestinal ainda não é completamente elucidada. A hipótese mais aceita sugere que a falta de multímeros de alto peso molecular do FvW, essenciais para a hemostasia, resulta em fragilidade vascular e malformações arteriovenosas angiodisplásicas. Dessa forma, os multímeros menores são menos eficazes, causando hemorragias. Além disso, como a angiodisplasia envolve vasos frágeis e propensos a sangramento, a presença de DvW pode exacerbar essa tendência, levando a sangramentos gastrointestinais frequentes e intensos, gerando um mecanismo fisiopatológico cíclico. Por ser uma associação complexa, a terapêutica acaba se tornando ainda mais difícil. Estudos recentes mostraram efeito da talidomida na melhoria de episódios hemorrágicos por angiodisplasia, ao atuar diminuindo a expressão de fatores pró-angiogênicos, incluindo o fator de crescimento endotelial vascular e a angio-pietina 2, além de aumentar a degeneração da EGFL6, gene envolvido na doença. Dessa forma, optou-se por essa medicação, que gerou resultados positivos no presente caso. **Conclusão:** A associação entre a angiodisplasia intestinal e a doença de von Willebrand é baseada na intersecção da fragilidade vascular com a deficiência de coagulação, resultando em aumento da susceptibilidade a hemorragias gastrointestinais. A ausência de uma terapêutica efetiva para essa associação ainda é um desafio, mas recentemente vem obtendo resultados promissores com talidomida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.979>

COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS RARAS: UMA SÉRIE DE CASOS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CW Erthal, GOA Barbosa, TDR Nobrega,
C Rothschild, B Stefanello, E Okazaki,
POP Prestes, V Rocha, PR Villaza, FA Orsi

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

Introdução: As Coagulopatias Hereditárias Raras (CHR) correspondem a aproximadamente 5% de todas as coagulopatias hereditárias e incluem deficiências de fatores de coagulação diferentes dos fatores VIII, IX e do fator de von Willebrand, que são considerados comuns. A prevalência varia conforme a região e o tipo de deficiência, podendo ser tão baixa quanto 1 em 2.000.000. Este estudo visa descrever o fenótipo clínico e a jornada diagnóstica dos pacientes com CHR, visando aumentar a conscientização sobre essas condições no Brasil. **Materiais e métodos:** Este estudo de série de casos incluiu pacientes com CHR do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. Dados coletados incluíram demografia, episódios de sangramento e gravidade, conforme a classificação da “International Society on Thrombosis and Haemostasis” (ISTH). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local. **Resultados:** Incluímos 82 pacientes, 48 mulheres (58,5%) e 34

homens (41,5%), com idade mediana de 40 anos (DP $\pm 21,0$). A idade média ao diagnóstico foi de 27 anos (DP $\pm 22,2$). O tempo mediano desde a suspeita diagnóstica até a confirmação foi de 165 dias (IQR 25%–75% 33–1348 dias). Deficiências observadas: fator VII (43,9%), fator XI (19,5%), fibrinogênio (13,4%), fator V (7,3%), fator XIII (4,9%), fatores V e VIII (4,9%), fator X (3,7%), fatores dependentes da vitamina K (1,2%) e fator XII (1,2%). Sangramento maior ocorreu em 23% dos casos, clinicamente significativo menor em 12% e menor em 26%. Consanguinidade parental foi relatada em 13,8% dos pacientes. Sangramentos maiores foram mais frequentes em deficiências de vitamina K (100%), fator XIII (75%), fator X (66%) e fibrinogênio (66%). **Discussão:** As CHR são subdiagnosticadas devido à raridade e falta de conhecimento por médicos generalistas. Nosso centro concentra um número relevante de casos, oferecendo insights valiosos. O tempo médio para confirmação do diagnóstico foi de 165 dias, possivelmente maior em outras localidades. CHR apresentam sangramentos maiores em 23% dos casos e clinicamente significativos em 12%, não devendo ser negligenciadas. Um fluxograma inicial para avaliação de coagulopatias, incluindo critérios para encaminhamento, pode melhorar o diagnóstico. Nosso estudo tem limitações devido ao caráter retrospectivo e a precisão das descrições nos prontuários, mas inclui todos os casos seguidos no HC-FMUSP, representando uma amostra relevante sobre o tema. **Conclusão:** As CHR apresentam desafios diagnósticos significativos, com manifestações clínicas e laboratoriais diversas. Nosso estudo destaca atrasos diagnósticos substanciais no Brasil. Aumentar a suspeição clínica e alocar recursos são essenciais para melhorar o diagnóstico e manejo desses distúrbios.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.980>

DESCRIÇÃO AMPLIADA DAS ALTERAÇÕES DA HEMOSTASIA EM UM RECÉM NASCIDO COM GALACTOSEMIA

PVR Barbosa, SAL Montalvão, JPO Gomes,
VA Rocha, JMA Bizzacchi, EV Paula

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

Objetivo: Descrever de forma ampliada as alterações de hemostasia em um recém nascido com galactosemia. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 28 dias de vida, nascido a termo, sem antecedentes familiares de condições hematólogicas, em investigação de perda ponderal e acidose metabólica pura, sendo aventada hipótese de erro inato do metabolismo. Apresentava prolongamento do Tempo de Protrombina (TP) (INR=2,96) e do TTPa (“incoagulável”), sem correção após vitamina K parenteral. Encaminhado para hospital terciário para avaliação diagnóstica, onde evoluiu com extensa equimose após punção venosa periférica para coleta de exames, sem outros sangramentos. Avaliação da hemostasia confirmou prolongamento dos testes de triagem da coagulação, com correção pela mistura com plasma normal. Descartada presença de inibidores específicos ou inespecíficos por provas de mistura e incubação. Dosagem de fatores (F)