



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 meningioma 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

concentração de inibidor. Caso FVIII>1% e inibidor < 20UI, opta-se por corticoterapia isolada por 3 a 4 semanas, podendo associar rituximabe se falha. Já de FVIII<1% e inibidor>20UI, opta-se pela associação imediata de corticoide com ciclofosfamida ou rituximabe. **Conclusão:** A hemofilia A adquirida é um distúrbio hemostático grave e raro que deve ser prontamente suscitado e tratado por sua morbimortalidade, bem como pelo risco de desfechos desfavoráveis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.381>

HEMOFILIA A ADQUIRIDA APÓS TRATAMENTO DE PSORÍASE COM USTEQUINUMABE: RELATO DE CASO

HA Castralli, PM Mariussi, AB Penha, IR Pereira, CB Pacheco, L Bitello, MF Gomes, NW Dembogurski, OB Folin, A Zago

Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, RS, Brasil

Introdução: O aparecimento de anticorpos contra o fator VIII em pacientes não-hemofílicos é um fenômeno raro, ocorrendo sobretudo em idosos e mulheres no puerpério, indivíduos com neoplasia maligna ou doenças autoimunes. Clinicamente, os hematomas subcutâneos constituem um dos primeiros indícios dessa doença e servem como direcionamento para a suspeita diagnóstica. **Objetivo:** Relatar um caso de hemofilia A adquirida (HAA) após uso de Ustequinumabe (UQM). Relato de caso: Masculino, branco, 60 anos, etilista e ex-tabagista, com diagnóstico de psoríase pustulosa generalizada, em uso de UQM. Encaminhado para internação no Hospital Universitário de Santa Maria em maio de 2020 devido a quadro de hematomas espontâneos e extensos em membro superior direito, coxa e região inguinal esquerdas iniciados cerca de um mês após o início de UQM. Na cidade de origem, necessitou de transfusão de concentrado de hemácias. Sem história pregressa de febre, traumas, uso de anticoagulantes, sangramentos exteriorizados, neoplasias e doenças reumatológicas. À admissão, exames laboratoriais evidenciaram hemoglobina 7,5; leucócitos 9.230; plaquetas 515 mil; TTPa 119,4s (VR 24-40s); TP 14,8s (VR 10-14s). Prosseguiu-se investigação com fator VIII 1% (VR 50-100%) e quantificação do inibidor do fator VIII 6,5 U_b (VR indetectável). Fechado o diagnóstico de HAA, suspendeu-se o anticorpo monoclonal e o paciente apresentou resolução quase completa dos hematomas, com normalização progressiva do TTPa (73,9s). Iniciada Azatioprina para psoríase, com resultado satisfatório. Um ano depois, em consulta ambulatorial, verificou-se o valor do TTPa, o qual foi de 41,0s (normal). **Discussão:** O UQM é um anticorpo monoclonal IgG1 kappa humano que se liga à subunidade compartilhada proteica p40 das interleucinas humanas (IL-12 e IL-23), inibindo sua bioatividade. A HAA é rara, mas potencialmente ameaçadora, fazendo parte do diagnóstico diferencial de equimoses e hematomas que cursam com alargamento do TTPa. Na especificidade do UQM, a associação com a HAA não foi descrita até o momento, e não há referência a essa possibilidade na bula da medicação. Poucos dados estão disponíveis na



literatura para orientar o manejo hemostático relacionado a esse quadro clínico, de modo que seu tratamento pode ser desafiador. **Conclusão:** Descrições de HAA associadas a imunobiológicos contribuem para alertar para essa entidade nosológica, promover um melhor entendimento acerca de sua evolução e para instituir as medidas terapêuticas e de suporte mais adequadas ao paciente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.382>

HEMOFILIA B, UM DIAGNÓSTICO TARDIO. RELATO DE CASO

MC Gallucci, FMLM Sesca, GN Puppi, V Pasinato, GLB Cichocki, IF Bortolo

Hospital Cruz Vermelha do Paraná, Curitiba, PR, Brasil



Objetivo: o objetivo deste trabalho é relatar o caso de um paciente com diagnóstico tardio de Hemofilia B realizado durante seu internamento hospitalar assim como sua respectiva abordagem clínica. **Material e métodos:** Este estudo foi realizado por meio da coleta de dados do prontuário hospitalar do paciente. **Resumo:** A.D.F.C, masculino, 26 anos. Sem história de sangramento prévio. Interna após trauma automobilístico (queda de moto) com necessidade de fasciotomia no membro inferior esquerdo (MIE) devido a Síndrome Compartimental. Durante seu internamento apresentou persistência de sangramento local com queda significativa da hemoglobina com necessidade transfusional além de um TTPa de 42,1 segundos. Realizado dosagem de fatores VIII e IX devido irmão do paciente ter feito diagnóstico recente de Hemofilia B também de forma tardia. A dosagem da atividade do fator IX resultou em 4,4% sendo portanto fechado o diagnóstico de Hemofilia B moderada. Paciente encaminhado ao Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná para seguimento e tratamento. Iniciada reposição de fator IX com melhora significativa do sangramento assim como resolução do quadro que levou o seu internamento. **Discussão:** a Hemofilia B é uma doença hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, classificada em três graus de gravidade conforme o nível de atividade do fator IX. Severa se menor que 1%, moderada se maior que 1% e menor que 5% e leve se entre 5% e 40%. Em contraste com a doença severa, as hemofilias leve e moderada podem passar despercebidas por períodos significativos de tempo na ausência de um histórico familiar informativo. A doença pode só se tornar aparente quando há um estresse hemostático significativo, como trauma ou cirurgia. No contexto do caso abordado essa informação é importante, já que as primeiras manifestações da hemofilia no paciente, hemartrose e sangramento muscular, se deram após um trauma. Além disso, não há relatos prévios na história do paciente descrito que corroborem com alguma outra manifestação precoce. **Conclusão:** Em conclusão, consideramos importante conhecer e entender que os diferentes graus de hemofilia podem apresentar diversas manifestações clínicas, sendo que os graus mais leves tendem a só se manifestar em casos de maior estresse como por exemplo um trauma. Os achados clínicos são relevantes, mas não confirmam o diagnóstico