

Objetivo: Relatar um caso de Anemia Hemolítica Autoimune (AHAI) por Anticorpos Frios secundária a infecção por *Mycoplasma pneumoniae* do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Metodologia:** Os dados foram obtidos após revisão do prontuário e autorização prévia da paciente. **Relato de caso:** M.L.A, 63 anos, hipertensa, encaminhada ao ambulatório de hematologia para investigação de anemia. Relatava queda de hemoglobina (Hb) após internação por pneumonia, na ocasião com nível de Hb = 5 g/dL. A investigação mostrou Eritrócitos de $0,19 \times 10^6$, Hb 11,4 g/L, Ht 1,9%, VCM 114fL, HCM 594 pg, CHCM 617 pg/dL. DHL 307 U/L. O perfil de ferro, vitamina B12, sorologias e provas reumatológicas eram normais. Havia aglutinação macroscópica nos tubos coletados. O Teste de antiglobulina direto (TAD) poliespecífico era 4+ e o monoespecífico apresentava campo misto (CM) nas colunas IgG, IgA, IgM, C3c e no controle. Já na coluna C3d a reação era 4+. Esse padrão pouco mudou em amostra pré-aquecida e após o tratamento com DTT apenas o C3c manteve o CM. A pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) foi positiva 4+ nas hemácias de triagem e negativa após tratamento com DTT. Esse cenário em conjunto com a sorologia para micoplasma reagente confirmou uma Síndrome de Crioaglutinina (CAS). **Discussão:** As AHAI por anticorpos frios são caracterizadas pela presença de anticorpos IgM com temperatura ótima de reatividade entre 0-4°C e especificidade para o sistema sanguíneo Ii. Manifestações clínicas podem surgir quando o anticorpo está em altos títulos e/ou elevada amplitude térmica de reatividade, o que culmina com a aglutinação das hemácias em temperaturas da periferia corporal, ativação da Via Clássica do Complemento e posterior remoção das hemácias recobertas por fragmentos do C3b pelos macrófagos hepáticos, um quadro conhecido por hemólise extravascular. O termo “Doença da crioaglutinina” é melhor aplicado quando uma desordem linfoproliferativa clonal primária leva a produção dos autoanticorpos. Por outro lado, o termo “Síndrome da crioaglutinina (CAS)” deve ser utilizado para os casos secundários a, por exemplo, linfomas (IgM monoclonal), infecções ou doenças autoimunes (IgM policlonal). As infecções mais associadas são causadas por EBV, CMV e *Mycoplasma*. Os achados laboratoriais incluem as aberrâncias nos parâmetros hematimétricos como a desproporção entre hematócrito-hemoglobina-eritrócitos; HCM, VCM e CHCM elevados e alteração das provas de hemólise. Na investigação imunoematológica a presença do TAD fortemente positivo para C3d e IgG negativo é característico. No caso apresentando, a reatividade para IgG, IgM e IgA no mesmo padrão do controle (campo misto) era inespecífica e decorrente da aglutinação das hemácias pela IgM. Após tratamento com DTT (que cliva moléculas IgM) essa aglutinação foi desfeita e essas reatividades abolidas. A persistência do campo misto na coluna do C3c decorre possivelmente da coexistência de hemácias C3c+/C3d+ (pequena fração) e C3c-/C3d+, que na coluna do C3d não se separam. Da mesma forma, o tratamento com DTT foi capaz de abolir as reatividades do PAI. **Conclusão:** AHAI por anticorpos frios corresponde a 25-30% das anemias hemolíticas autoimunes e seu conhecimento prévio é fundamental para o correto diagnóstico, classificação e terapêutica. Uma interação médico-laboratório é necessária

para a resolução do caso, devendo os profissionais envolvidos na investigação conhecer os aspectos clínico-imunológicos da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.059>

USO DE IBRUTINIBE NO TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE EM PACIENTE COM LINFOMA DA ZONA MARGINAL NODAL: RELATO DE CASO

P Eickhoff, LET Souza, VA Araujo, DC Ferreira

Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON),
Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) pode ser secundária a várias condições, como o Linfoma não Hodgkin (LNH). Nosso objetivo é relatar o uso de Ibrutinibe no tratamento de AHAI em paciente com LZM Nodal, um subtipo incomum de LNH. **Material e Métodos:** O estudo tem caráter descritivo. Os dados foram obtidos através da análise do prontuário médico da paciente. **Resultados:** Mulher, 60 anos, diagnosticada em 2013 com Linfoma da Zona Marginal Nodal, estadiamento IVB. Evoluiu com AHAI, resolvida após receber Prednisona 1 mg/kg/dia por 3 semanas, seguida de desmame gradual. No mesmo ano iniciou tratamento do LZM com R-CVP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Vincristina e Prednisona) e apresentou remissão parcial após 8 ciclos. Teve novo episódio de AHAI em 2015 e 2016, tratada de forma eficaz com glicocorticoide. Em 2017 apresentou recorrência do evento autoimune, agora sem resposta ao glicocorticoide e com necessidade de 5 transfusões de concentrado de hemácias em um período de 3 meses. Devido a indisponibilidade de terapias alternativas, usou Ciclofosfamida 100 mg/dia por 5 dias a cada 4 a 6 semanas por 5 ciclos, sendo suspensa devido à ausência de resposta. Em 2019 obteve Rituximabe, e fez uso de 100 mg por semana por 8 semanas, mas não teve resolução do quadro. Investigado diagnósticos alternativos de anemia hemolítica, sem sucesso. Permaneceu dependente de transfusões sanguíneas semanais, somando aproximadamente 40 concentrados de hemácias transfundidos no período de 1 ano, e desenvolveu hemocromatose secundária, com níveis de ferritina de até 5.000 µg/L, em que foi iniciado Deferasirox, porém paciente apresentou intolerância gastrointestinal. Em 2020, devido a progressão do linfoma associada a anemia hemolítica refratária, foi iniciado Ibrutinibe 280 mg/dia. A paciente passou à independência transfusional logo após o início da terapia e a apresentar níveis normais e estáveis de hemoglobina após 9 meses do uso, com resolução dos sinais de hemólise e resposta completa do LZM. Apresentou efeitos colaterais, como neutropenia e plaquetopenia, sendo reduzida a dose para 140 mg/dia após um mês de uso; também apresentou diarreia. Paciente mantém-se com excelente controle do quadro hemolítico e do linfoma, sem novos episódios de AHAI há 2 anos do início do Ibrutinibe. Segue com indicação de sangrias terapêuticas devido a hemocromatose secundária. **Discussão:** Descrevemos um caso de AHAI associada a LZM refratária a terapias de primeira linha, que teve resolução do evento autoimune após início de Ibrutinibe, um inibidor da tirosina quinase de Bruton (iBTK). Extrapolamos

os dados referentes ao uso de Ibrutinibe para controle de AHAI em pacientes com outras doenças linfoproliferativas e levantamos a hipótese de que pacientes com LZM também se beneficiariam desse tratamento, o que foi confirmado pelo rápido controle da hemólise de nossa paciente após a introdução do iBTK, associado ao controle da neoplasia. A redução da dose do medicamento para 140 mg/dia devido a efeitos adversos não teve impacto no controle da hemólise. **Conclusão:** Concluímos que Ibrutinibe pode ser eficaz no controle da AHAI associada a LZM, provavelmente devido às suas propriedades antitumorais e imunomoduladoras. Embora o iBTK tenha se mostrado eficaz no manejo da AHAI em nossa paciente, são necessários dados prospectivos de um maior número de pacientes e com seguimento mais longo antes de recomendar seu uso rotineiro no manejo de citopenias autoimunes no LZM.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.060>

CRISE HEMOLÍTICA ASSOCIADA À VACINA CONTRA COVID-19 MRNA DA PFIZER-BIONTECH EM PACIENTE COM ESFEROCITOSE

LPDS Rocha, MM Almeida, P Vicari, MS Figueiredo

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Na esferocitose hereditária existe uma maior fragilidade osmótica das hemácias, resultando em um maior risco de crises de hemólise - sejam elas espontâneas ou desencadeadas por infecções virais. **Objetivos:** Relatar o primeiro caso de crise hemolítica desencadeada pela vacina contra COVID-19. **Relato do caso:** Uma mulher de 40 anos, com diagnóstico de esferocitose hereditária desde os 8 anos de idade, iniciou quadro de astenia, mialgia, icterícia, inapetência, náuseas, calafrios sem febre, cefaleia pulsátil e intensa em região de nuca com irradiação holocraniana, com fotofobia, fonofobia. Os sintomas se iniciaram um dia após o recebimento da 4ª dose da vacina contra COVID-19 mRNA da Pfizer-BioNTech. Ao exame físico, icterícia 2+/4+ e esplenomegalia palpável a 9cm do rebordo costal esquerdo (RCE). Exames admissionais evidenciaram hemoglobina (Hb) 7,0 g/dL, hematócrito (Ht) 19,1%, bilirrubinas totais (BT) 3,56 mg/dL, bilirrubina indireta (BI) 2,8 mg/dL, bilirrubina direta (BD) 0,76 mg/dL e teste de antiglobulina direta negativo. Optado por conduta expectante. A paciente retornou após 8 dias com novos exames, evoluindo com melhora completa dos sintomas, redução da esplenomegalia, retorno ao seu valor de hemoglobina basal - Hb 10,0 g/dL, Ht 29,9% - e redução de BI 0,91 mg/dL. A paciente apresentou quadro semelhante há 8 meses, iniciado um dia após o recebimento da 3ª dose da vacina contra COVID-19 mRNA da Pfizer-BioNTech, ocasião na qual também buscou serviço de saúde e realizou exames laboratoriais que evidenciaram Hb 6,9 g/dL, Ht 18,9%, BT 2,5 mg/dL BI 1,9 mg/dL e BI 0,6 mg/dL. Na ocasião, mantida conduta expectante, repetiu exames 3 dias após, com Hb 8,4 g/dL, Ht 24,1%, reticulócitos 134880/mm³, BT 1,68 mg/dL, desidrogenase láctica 731U/L, haptoglobina 1,0 g/L. **Discussão:**

Múltiplos efeitos adversos hematológicos relacionados à vacina contra COVID-19 já foram relatados na literatura, sobretudo imunes, tais como trombocitemia trombótica imune, trombocitopenia imune, anemia hemolítica autoimune e existem alguns relatos de crise hemolítica desencadeadas pela infecção pelo COVID-19, contudo não há relatos de crises desencadeadas pela vacina contra COVID-19. A vacina Pfizer-BioNTech possui fragmentos de mRNA viral que levam à expressão transitória da glicoproteína de superfície Spike, incitando uma resposta imune para a produção de anticorpos neutralizantes. Existe uma semelhança estrutural molecular entre a proteína Spike e a proteína anquirina, o que pode levar a uma reatividade cruzada dos anticorpos com a anquirina e contribuir para a patogênese da hemólise. A presença de recorrência do quadro, de relação temporal, de especificidade e de plausibilidade biológica reforçam a hipótese de causalidade entre crise hemolítica e vacinação contra COVID-19 mRNA da Pfizer-BioNTech. **Conclusão:** O presente estudo expande o conhecimento sobre causalidade de crises de esferocitose, incluindo o primeiro relato pós vacinação contra SARS-CoV-2. Contudo, novos trabalhos são necessários para confirmar essa hipótese. Devemos ter prudência ao indicar vacinas de mRNA para pacientes com defeito congênito de membrana.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.061>

ASSOCIAÇÃO DA MEDIDA DA HEMOGLOBINA FETAL INDIVIDUAL E PORCENTAGEM DE CÉLULAS F INDICA PACIENTES COM RISCO ELEVADO DE HIPERTENSÃO PULMONAR

DP Leonardo^a, M Salazar-Terreros^a, S Menzel^b, C Lanaro^a, DM Albuquerque^a, STO Saad^a, KY Fertrin^c, FF Costa^a

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

^b King's College London Faculty of Sciences and Medicine, London, United Kingdom

^c Hematology and Hemotherapy Center, University of Washington, Seattle, United States

Pacientes com doença falciforme (DF) com níveis semelhantes de hemoglobina fetal total (HbF) podem apresentar quadros clínicos com gravidade variada, o que pode ser atribuído à distribuição heterogênea de HbF entre hemácias, com variação na porcentagem de células F, que são hemácias com altas concentrações de HbF. Steinberg et al. (2014) propuseram que uma concentração individual de HbF por célula (iHbF) acima de 10 pg reduziria significativamente a polimerização de HbS na doença, de modo que métodos precisos para quantificar iHbF e a porcentagem de células F (% Fcells), poderiam ser utilizados como parâmetros para monitorar o tratamento com hidroxiureia (HU). Desenvolvemos um método que avalia esses parâmetros (iHbF e % F cells) em pacientes com DF utilizando citometria de fluxo por imagem (Amnis Imagestream) e investigamos suas correlações com manifestações clínicas (prontuário médico) em amostras de