

transesofágico que mostrou lesão vegetante em valva aórtica. Também apresentou livedo reticular em membros inferiores sendo então iniciado investigação para estado de hipercoagulabilidade. Realizados Anti-SSA, Pesquisa de crioglobulinas, Anti-Coagulante lúpico, Beta2glicoproteína - todos não reagentes - e Anticardiolipina Reagente. Sendo aventado a hipótese de SAAF foi iniciado anticoagulação com melhora do LDH e das contagens de plaquetas. No mesmo período foi realizado dosagem de ADAMTS13 com atividade 6,8%. Paciente evoluiu com resolução completa dos sintomas neurológicos. **Discussão:** A PTT é um distúrbio hematológico raro que tem como característica pentade clássica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, disfunção renal, alterações neurológicas e febre. É mais prevalente em mulheres e sua mortalidade é elevada quando não diagnosticada e tratada de forma precoce. A fisiopatologia consiste na disfunção da ADAMTS13, uma enzima de clivagem do fator de von Willebrand que, uma vez não clivado, dá origem à formação de trombos na microvasculatura. O diagnóstico é confirmado através da dosagem da atividade da ADAMTS13, porém em muitos serviços sua dosagem ainda não estar disponível. Plasmaférese diária é a primeira linha de tratamento. Corticóides são usados em associação com a plasmaférese. Sendo o Rituximabe uma opção de segunda linha de tratamento, para pacientes refratários. Como diagnóstico diferencial deve-se considerar doenças reumatológicas principalmente SAAF pois a mesma pode ter apresentação clínica semelhante ao PTT. **Conclusão:** Por ser uma doença com alta morbimortalidade o diagnóstico precoce e o início do tratamento com plasmaférese deve ser imediato quando há a suspeita clínica não devendo aguardar a dosagem do ADAMTS13 pois o tempo de início do tratamento influencia no desfecho clínico da PTT.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.496>

#### NECROSE AVASCULAR DE CABEÇA DE FÊMUR SECUNDÁRIA AOS FENÔMENOS TROMBÓTICOS DA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE.

ABVD Santos, FAMO Meucci

*Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

As manifestações ortopédicas associadas à síndrome antifosfolípide (SAF) são raras e pouco conhecidas. Entre essas manifestações, a necrose avascular do osso permanece uma complicação incomum, sendo observada em apenas em 0,9% dos casos associadas a SAF primária. **Relato de caso:** Paciente feminina, 34 anos, advogada, sem antecedentes mórbidos conhecidos, negava uso de quaisquer medicações prévias, incluindo anticoncepcionais, referiu quadro de dor em topografia de quadril direito iniciada há cerca de 1 mês, com piora nos últimos dias, sendo exacerbada durante movimentação. Negava despertar noturno, febre, alteração de força motora. Fazia uso de analgesia simples, porém apenas com alívio parcial. Não houve relato de trauma local. Negava cirurgias prévias. O exame osteoarticular demonstrou dor a

movimentação do quadril direito. Não havia evidência de sinais inflamatórios locais, equimoses ou linfadenopatia inguinal ipsilateral. O restante do exame segmentar não revelou anormalidades. Em investigação propedêutica com imagens, a ressonância nuclear magnética do quadril revelou infarto ósseo da extremidade superior do fêmur direito. Exames bioquímicos revelaram Hb 13,2 Leucócitos 6280, diferencial normal e Plaquetas 210.000; INR 1,08, TTPa RT 1,48 (VN < 1,3) O teste da mistura TTPa 50/50 1,38, corroborando com um resultado positivo para um inibidor do fator de coagulação. Funções renal, hepática e tireoideana dentro da normalidade. VHS 45 mm/h (VN < 20), PCR < 0,04. O sedimento urinário não revelou presença de proteinúria. Eletroforese de proteínas sem alterações, DHL 195 (VN 149- 236). Pesquisa de marcadores reumatológicos demonstraram FAN não reagente, Fator reumatoide <10; Anti-DNA, Anti-Sm, Anti-SSa e Anti-SSb ausentes. Sorologias virais para Hepatites B e C, HIV e Sífilis também foram não reagentes. Ainda considerando a investigação sorológica, a pesquisa para anticoagulante lúpico foi positiva, anticardiolipina IgG 56 GPL e IgM 64 MPL. A triagem para outras trombofilias foi negativa (proteína C, proteína S, antitrombina III, pesquisa de mutação do fator V de Leiden e dosagem de homocisteína). Ao final dessa investigação, firmou-se diagnóstico de infarto ósseo isolado na cabeça de fêmur, revelando SAF como etiologia primária. A paciente foi então tratada iniciando anticoagulação com antagonista de vitamina K. O controle biológico após 12 semanas mostrou que os anticorpos anticardiolipina persistiam positivos e em altos títulos, assim como o e anticoagulante lúpico, confirmando o diagnóstico de SAF primária. **Discussão:** Envolvimento ósseo associado à SAF ainda é uma condição pouco reconhecida e não bem documentada, sendo este caso uma notificação de necrose avascular do osso, causada por trombozes de artérias terminais no osso subcondral, diagnosticado após avaliação clínica e laboratorial, excluindo outras etiológicas possíveis para o evento. A dor localizada é o principal sintoma da osteonecrose, mas esse infarto pode permanecer totalmente assintomático e seria descoberto incidentalmente em exames de imagem.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.497>

#### HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

##### PERFIL DE CITOCINAS PRODUZIDAS EM PACIENTES COM HEMOFILIA A ADQUIRIDA EM UM ESTUDO LONGITUDINAL

JO Frade-Guanaes<sup>a,b,c</sup>, AP Racanelli<sup>a,b</sup>, LH Siqueira<sup>a</sup>, C Costa-Lima<sup>a</sup>, SS Medina<sup>a</sup>, NM Foschi<sup>a</sup>, LGR Lima<sup>a</sup>, AP Francisco<sup>a</sup>, MP Colella<sup>a</sup>, SAL Montalvão<sup>a</sup>, GG Yamaguti-Hayakawa<sup>a</sup>, MC Ozelo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>c</sup> Centro Universitário Adventista de São Paulo, Engenheiro Coelho, SP, Brasil

**Introdução:** A hemofilia A adquirida (AHA) é uma doença hemorrágica adquirida rara caracterizada pela presença de autoanticorpos neutralizantes anti-FVIII. Sua incidência é maior em indivíduos idosos e há poucos estudos que permitam compreender os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela quebra da tolerância imunológica e pela autorreatividade dos linfócitos B. **Objetivos:** Determinar os mecanismos imunes envolvidos na AHA através da avaliação longitudinal da produção de citocinas por linfócitos B e T isolados de pacientes com AHA. **Método:** Este é um estudo unicêntrico longitudinal que incluiu 20 pacientes diagnosticados com AHA. As células mononucleares de sangue periférico (PBMC) foram coletadas dos pacientes durante todo o acompanhamento, incluindo: (1) ao diagnóstico antes do início da terapia imunossupressora (TI), (2) durante a TI, (3) quando alcançaram remissão completa (RC, com títulos de inibidor <0,6 UB/mL e FVIII >50 UI/dL), ou (4) quando considerado falha ao tratamento, ou recidiva. Para as análises celulares, 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). Após 24h, as células foram marcadas com anticorpos monoclonais anti-CD4, anti-CD25-FoxP3, interleucina (IL)-17a, IL-4, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-21, anti-CD19, BAFF, APRIL e SHIP-1 e analisadas por citometria de fluxo no citômetro FACSCalibur™. **Resultados:** A TI de primeira linha mais utilizada foi a combinação de prednisona e ciclofosfamida (85%), seguida da monoterapia de prednisona (10%) ou ciclofosfamida (5%). Desta coorte, 70% dos pacientes alcançaram remissão completa, onde 55% mantiveram a remissão sustentada e 15% recaíram. Além disso, 10% foram censurados, 10% evoluíram com falha à TI e 10% ainda estão em acompanhamento. Ao comparar os níveis intracelulares das interleucinas (IL) de indivíduos saudáveis com dos pacientes ao diagnóstico, observou-se que todos os pacientes com AHA possuem produção aumentada de IL produzidas por diferentes tipos de linfócitos TCD4<sup>+</sup>, incluindo: Th17 [IL-17a ( $p = 0,0002$ ) e TGF- $\beta$  ( $p = 0,004$ )] e Tfh [IL-21 ( $p = 0,007$ )]. Além disso, foi possível observar aumento na expressão de APRIL ( $p = 0,001$ ) e BAFF ( $p = 0,005$ ). Ao diagnóstico os pacientes que recidivaram ou falharam após TI também apresentaram elevada produção de IL em células Th1 [TNF- $\alpha$  ( $p = 0,006$ ) e IFN- $\gamma$  ( $p = 0,0007$ )] e Th2 [IL-4 ( $p = 0,004$ )]. Observamos anteriormente que mais de 90% dos pacientes com AHA produzem IgG4 anti-FVIII ao diagnóstico. Encontramos correlação positiva entre a IgG4 e os níveis intracelulares de IL-4 ( $r = 0,8986$ ) e IL-21 ( $r = 0,9856$ ) ao diagnóstico dos pacientes que recidivaram. **Conclusão:** Nesse estudo os pacientes com remissão completa sustentada apresentaram resposta imune Th17 e Tfh. Além disso, observamos uma resposta imune Th1 e Th2, associada a elevada expressão do BAFF nos pacientes que posteriormente evoluíram com recorrência da resposta autoimune ao FVIII.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.498>

## TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA E TERAPIA CELULAR

## TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA E TERAPIA CELULAR

### VALIDAÇÃO DE NOVA FÓRMULA DE CRIOPRESERVAÇÃO PARA LINFÓCITOS DO DOADOR – EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL SANTA MARCELINA

SR Fernandes, JSR Oliveira, ST Alves

Hospital Santa Marcelina (HSM), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivos:** Validar uma nova solução crioprotetora como método de criopreservação de Linfócitos do Doador (DLI) no Setor de Criobiologia do Hospital Santa Marcelina (HSM). **Materiais e métodos:** Por meio de análises dos resultados de viabilidade celular, realizadas no Laboratório do HSM, nas amostras do produto DLI criopreservados com a nova solução. **Resultados:** No Setor de Criopreservação do HSM, até 2020, era usado uma solução de 60% de TC199, 30% de plasma e 10% de dimetilsulfóxido (DMSO) como crioproteção para DLI. Baseado em revisão da literatura e experiências de outros centros, mudamos a metodologia e adaptamos a nossa realidade com uma solução crioprotetora composta de DMSO, albumina humana 20% e hidroxietilamido (HES) 22,2%, para preservar a função dos linfócitos T criopreservados. As unidades de DLI foram submetidas a centrifugação e a seguir extraímos o plasma e o descartamos, iniciamos o preparo da nossa solução crioprotetora, na proporção de 1:1 do que foi processado do produto, acomodamos em placas de gelo artificial em gel para fazermos a junção entre produto e solução crioprotetora de forma lenta e homogênea. Ao término são colhidas 3 amostras em tubos criogênicos para realização de controle de qualidade e inspeção do material para assegurar sua qualidade para a infusão no paciente. Após isso, acondicionamos cada bolsa em cassetes de alumínio e o submetemos ao ultra-freezer mecânico de -86°C até solicitação médica do material. Foram avaliadas 4 bolsas de DLI, neste trabalho identificadas como DLI1, DLI2, DLI3 e DLI4. O DLI1 foi coletado em junho/2021; em novembro/2021, os DLI2 e DLI3 e em janeiro/2022, o DLI4. De acordo com a indicação clínica do receptor, os DLI seriam solicitados para infusão com diferentes intervalos após criopreservação e todos tiveram uma primeira infusão à fresco do produto. Os DLI1 e DLI3 pós-criopreservação não foram infundidos por óbito dos receptores e foram descongelados para análise da viabilidade com 13 meses e 8 meses respectivamente. Os intervalos entre criopreservação e infusão de material criopreservado foi de 1 mês para o DLI4, 2 meses para o DLI2. Os resultados do primeiro teste de viabilidade celular, do material fresco, foram de 99% para o DLI1, 98,5% para DLI2 e DLI3, e 99,5% para o DLI4. Após criopreservação e posterior descongelamento, a viabilidade celular foi de 76% (DLI3), 79% (DLI1), 81% (DLI2) e 90% (DLI4). **Discussão:** A infusão de linfócitos do doador (DLI) é uma terapia imunológica que pode ser indicada em recidivas pós transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e produz um efeito conhecido como GvL (graft-versus-leukemia) ou EvL (enxerto-versus-leucemia), que é benéfico e desejável, mas pode ocorrer também um efeito citotóxico deletério,