

DOIS RELATOS DE CASO DE HEMOFILIA A ADQUIRIDA ATENDIDOS NO HC-FAMEMA EM 2023

ABD Melo, ALM Possetti, GKM Grigoletto, RNS Antunes

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

Introdução: A Hemofilia A adquirida (AHA) é uma doença hematológica autoimune causada pela produção de autoanticorpos inibidores de Fator VIII (FVIII) da coagulação. É uma patologia rara que afeta homens e mulheres em todas as idades, com picos de incidência em gestantes e idosos. Pode estar associada a outras condições clínicas como distúrbios autoimunes, infecções e neoplasias. **Caso 1:** Paciente de 59 anos, sexo masculino, com antecedentes de HAS e DM2. Em janeiro de 2023 iniciou acompanhamento com a Hematologia devido a quadro súbito de equimoses difusas e episódios de epistaxe discreta, sem histórico pessoal ou familiar de hemorragias no passado. Em exames laboratoriais, apresentava Tempo de Tromboplastina Parcial ativada (TTPa) de 69,5 segundos, dosagem de fator VIII de 0,4% e inibidor fator VIII de 8 unidades/mL. O paciente recebeu, então, o diagnóstico de AHA, inicialmente sem causa secundária evidente. Foi iniciada corticoterapia em dose imunossupressora (prednisona 1 mg/kg/dia). Decorridos 4 meses do início do tratamento, apresentou remissão completa do quadro (TTPa 24,2 seg, FVIII de 76% e ausência de inibidor do FVIII), não tendo sido evidenciadas causas reumatológicas, infecciosas e neoplásicas até o momento. **Caso 2:** Paciente de 36 anos, sexo feminino, com história prévia de artrite reumatoide em uso de upadacitinibe e hidroxilcloroquina. Iniciou quadro de poliartralgia e equimoses generalizadas espontâneas após 10 meses da suspensão da medicação devido à gestação e lactação. Exames complementares evidenciavam TTPa de 79 segundos, dosagem fator VIII de 0,4% e inibidor fator VIII de 84 unidades/mL, anticoagulante lúpico e anticardiolipina IgM e IgG negativos. A paciente então recebeu diagnóstico de AHA secundária a doença reumatológica em atividade, foi tratada com corticoterapia em dose imunossupressora e ciclofosfamida (2 mg/kg/dia) por quatro semanas, além do retorno do inibidor da JAK para controle da artrite reumatoide, estabilizando a doença. Apresentou remissão completa após sete meses do início do tratamento, com normalização do TTPa, FVIII de 76% e ausência de inibidor do FVIII. **Discussão:** A AHA é uma doença de diagnóstico complexo, cursando com sangramentos cutaneomucoso e musculares, diferindo do padrão mais comum da hemofilia congênita (hemartrose). Cursa com TTPa prolongado, não corrigido pelo teste da mistura, com tempo de protrombina normal, confirmando-se o diagnóstico através da atividade do FVIII e do título de inibidores anti-FVIII. O tratamento consiste no controle hemostático em pacientes com sangramento clinicamente relevante, através do uso de concentrado de complexo protrombínico ativado e de FVII recombinante ativado, além de tratamento imunossupressor com corticoesteroides por 4 a 6 semanas, sendo necessária, em alguns casos, a associação de Rituximabe ou de um agente citotóxico (ciclofosfamida ou micofenolato de mofetila). **Conclusão:** A AHA é potencialmente fatal se não

diagnosticada e tratada corretamente. Portanto, todo TTPa prolongado isoladamente deve ser investigado, aventando-se a hipótese de AHA. Caso confirmada, deve-se prosseguir com a investigação etiológica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.983>

“UTILIZAÇÃO DA FARMACOCINÉTICA INDIVIDUAL POR PACIENTES COM HEMOFILIA A GRAVE E SUA REPERCUSSÃO NA FREQUÊNCIA, NOS TIPOS DE SANGRAMENTOS E NAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIAS”

GW Ferrari^a, CF Medeiros^a, GMM Pascoal^a, EAD Santos^b, MA Gonçalves^b, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba/Seconci, Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A hemofilia é definida como uma condição genética hereditária, em que há um defeito no gene localizado no cromossomo X, que determina como o corpo faz os fatores de coagulação VIII, IX ou XI. A hemofilia é dividida em tipos: hemofilia A, sendo o tipo mais comum, em que a proteína afetada é o fator VIII; e a hemofilia B, em que o fator IX é diminuído. A gravidade dos sangramentos depende da quantidade de fator presente no plasma do paciente. Em razão disso, estão sendo realizados avanços no tratamento da hemofilia que consistem na reposição do fator VIII de coagulação, por meio dos concentrados de fator plasmático e engenharia genética para profilaxia dos sangramentos. Juntamente, o aplicativo MYPKFIT foi desenvolvido recentemente envolvendo a farmacocinética de cada paciente e, com isso, instituiu o tratamento para avaliação pré e pós fator e melhoria da qualidade de vida do paciente. **Objetivos:** Avaliar a utilização que os pacientes fazem do MYPKFIT e a monitorização da frequência de sangramentos com o uso do aplicativo. **Metodologia:** Os pacientes foram avaliados através de questionários que buscavam tais informações: identificar a gravidade da hemofilia A, saber o início da entrada do paciente no aplicativo, o que faz no dia a dia, pôr em questão se existem limitações por conta da hemofilia e mudanças na vida após o aplicativo, contendo critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Obtivemos dados de 40 pacientes quanto ao uso do aplicativo e de seus sangramentos. Todos apresentam hemofilia A grave, são homens, majoritariamente naturais e procedentes de Sorocaba, se encontram na faixa etária dos 21 aos 48 anos e têm parentes com o mesmo diagnóstico. Todos referiram ter apresentado sangramentos recentes, predominantemente em joelhos e cotovelos – dentre eles, cerca de 25% relataram sangramentos graves, 75% de forma mais leve e 70% sofrem de sequelas como artrose nos joelhos e ombros e dificuldade para dobrar as articulações. Aproximadamente 57,5% dos pacientes fazem uso do MYPKFIT e relataram ter os auxiliado na organização de sua rotina e na prevenção de eventos hemorrágicos. De acordo com as respostas, objetivamos suas informações farmacocinéticas: 41,1% foram os

pacientes que apresentaram menores níveis de fatores após 24h infusão e que, concomitantemente a isso, referiram ter maior frequência de sangramentos. **Conclusão:** Observamos que os pacientes que utilizam o aplicativo fazem bom uso, são mais organizados em relação à rotina e são mais tranquilos para realizarem atividades físicas por saberem quando estão vulneráveis aos sangramentos - resultando em uma melhor qualidade de vida. Além disso, pôde-se comprovar que, nos pacientes os quais apresentaram menor nível de fator VIII no tempo 24h após administração, os sangramentos foram mais recorrentes, fato este que comprova que o nível do fator sérico é inversamente proporcional à probabilidade de sangramento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.984>

AVANÇOS NO MANEJO DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND: NOVIDADES NO DIAGNÓSTICO

MLM Martins, LBG Silva, CDS Porto, CCB Silva, AB Lopes, LD Ferreira, MBS Nascimento, TC Rezende

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Este estudo visa descrever os avanços nos testes laboratoriais diagnósticos para a doença de Von Willebrand (VWD) apresentando suas principais vantagens e limitações. **Metodologia:** A revisão foi feita na base de dados PubMed, com inclusão de revisões sistemáticas, de literatura e de diretrizes publicados em inglês dos últimos 5 anos. As publicações foram selecionadas a partir das palavras-chave: *von willebrand disease* AND *diagnosis* NOT COVID. Foram identificados 30 artigos, 21 foram excluídos por fuga parcial ao tema. Foram selecionados 3 artigos dentre os 9 restantes por apresentarem o tema relacionado a fatos históricos úteis. **Resultados:** O diagnóstico de VWD deve contemplar históricos pessoais e familiares de sangramento, além de exames laboratoriais. Os testes de triagem são: tempo de sangramento, tempo de tromboplastina parcial ativada e contagem plaquetária, geralmente normais. Testes de confirmação diagnóstica são: antígeno do fator de Von Willebrand (VWF:Ag), atividade de ligação às plaquetas (VWF:RCo, VWF:GPIbM e VWF:GPIbR) e do fator VIII. Para a classificação em subtipos: atividade de ligação ao colágeno do VWF (FVW:CB), ligação às plaquetas do VWF de ristocetina em baixas doses (RIPA), ligação ao FVIII, análise de multímeros do VWF e antígeno propeptídeo do VWF (VWFpp). A partir disso, os estudos avaliaram a pertinência, aplicabilidade e barreiras dos testes diagnósticos. **Discussão:** O exame de VWD tradicional é realizado pela metodologia do ensaio imunoenzimático, apesar de ser preciso e por detectar níveis muito baixos de VWF:Ag, é um exame demorado, então imunoenaios automatizados de látex foram desenvolvidos recentemente, com resultados comparáveis ao ELISA e com tempo de resposta reduzido. O ensaio de VWFpp é útil na discriminação entre o tipo 3, 1 e 1C, geralmente não é incluído no diagnóstico, tem pouca disponibilidade e apresenta respostas truncadas em pacientes com depuração aumentada de VWF. No que tange aos exames qualitativos, o teste VWF:RCo possui alta

disponibilidade, mas mostrou um alto coeficiente de variação e baixa sensibilidade em níveis baixos de VWF, dificultando a avaliação de pacientes com níveis baixos de VWF (< 10 UI/dL). Além disso, pacientes com a variante comum p.D1472H do VWF possuem mais falsos positivos. O ensaio VWF:GPIbR é menos variável e mais sensível do que o anterior e não é afetado pela variante comum. Em contraste, o ensaio VWF:GPIbM não é afetado pelos pleomorfismos comuns e também apresenta limites de detecção mais baixos. Em um estudo de Boender et al., os três testes foram comparados em uma coorte de indivíduos com VWD, assim, o teste VWF:RCo classificou incorretamente até 18% do total de pacientes e 50% dos pacientes do tipo 2B, dessa forma, o VWF:GPIbR e VWF:GPIbM superaram o VWF:RCo na coorte. O ensaio VWF:CB tem se apresentado sensível para VWD variante e serve como um substituto para a presença de multímeros de VWF de alto peso molecular, ele também pode ser útil para distinguir a distribuição de multímeros de VWF, sendo menos trabalhoso do que a análise desses multímeros. **Conclusão:** Apesar dos avanços em testes laboratoriais diagnósticos de VWD e sua utilidade para a classificação em subtipos, há limitações importantes na sensibilidade e disponibilidade, além de restrições de interpretação devido a fatores *in vivo* não mensuráveis. Portanto, a associação desses testes com sinais e sintomas clínicos de sangramentos é essencial para aumentar a acurácia diagnóstica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.985>

IMPLEMENTAÇÃO E APLICABILIDADE DE PAINEL GENÉTICO BASEADO EM NGS PARA DISTÚRBIOS DO FIBRINOGÊNIO

GG Lima, ACA Cardoso, RMC Penteado, RM Minillo, JCC Guerra

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O diagnóstico de coagulopatias hereditárias raras pode ser desafiador devido à complexidade, baixa disponibilidade e difícil interpretação de testes diagnósticos utilizados na investigação de determinadas condições. Este cenário se aplica aos distúrbios do fibrinogênio, em que nos deparamos com uma alta variabilidade fenotípica e baixa correlação entre os resultados de testes laboratoriais convencionais com as manifestações clínicas e gravidade, dificultando o diagnóstico e manejo destas condições. Neste contexto, os painéis genéticos podem representar um instrumento diagnóstico fundamental para melhor caracterização destes distúrbios. **Objetivo:** Descrever um fluxograma de desenvolvimento, validação e aplicação de metodologia baseada em NGS para diagnóstico de distúrbios do fibrinogênio. **Métodos:** Estudo descritivo para determinação de fluxograma para validação de painel genético em distúrbios do fibrinogênio, utilizando Plataforma de Sequenciamento Illumina. **Discussão:** Atualmente, com maior aplicabilidade de painéis genéticos, a determinação destes perfis pode fornecer informações importantes na tentativa de melhor entendimento de fenótipo de pacientes, de forma a contribuir tanto no diagnóstico,