ID – 3110

ANÁLISE DE POLIMORfiSMOS NOS GENES PROTROMBINA (G20210A), CISTATIONINA BETA SINTASE (844INS68) E FATOR V DE LEIDEN (G1691A) EM ADULTOS QUE CONTRAÍRAM COVID-19

ABBd Santos [a], TF Ribeiro [a], MR Luizon [b], CR Bonini-Domingos [a]

[a] *Universidade Estadual Paulista "Júlio Mesquita Filho" (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais, Departamento de Genética, Ecologia e Evolução – ICB/UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A COVID-19 é causada por um vírus de RNA de fita simples, do gênero Betacoronavirus, o *SARS-CoV-2*. Ele apresenta quatro glicoproteínas: Nucleocapsídeo, membrana, envelope e spike. Uma parcela da população não apresenta a recuperação total dos sintomas da doença, que se prolonga por meses, expressando assim a COVID longa. Por essa doença desencadear e intensificar a cascata de inflamação e reações, e os receptores celulares estarem no epitélio vascular,os pacientes têm potencial de apresentar distúrbios de coagulação, predispondo a Trombose Venosa Profunda (TVP), na qual ocorre a formação de coágulos sanguíneos que prejudicam o fluxo sanguíneo, podendo levar a desfechos graves. Os polimorfismos nos genes da Protrombina (G20210A), do *Fator V de Leiden (G1691A)* e da *Cistationina beta-sintase (844ins68)* são fatores que adicionam risco de TVP. O gene *CBS* está associado à síntese de Sulfato de Hidrogênio (H2S), fator considerável contra a COVID-19. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivo investigar a relação entre polimorfismos dos genes que predispõem a trombose venosa profunda (*CBS*, *FII* e *FVL*) e as diferentes formas de gravidades (leve e moderado) da COVID-19. **Material e métodos:** Esse foi um estudo caso/controle pareado por idade e sexo. O grupo caso foi composto por pacientes que tiveram contato com o vírus *SARS-CoV-2*, já no grupo controle os pacientes não tiveram contato com o vírus, pois as amostras haviam sido analisadas antes da pandemia. Para as análises do grupo caso foi coletado 5 mL de sangue periférico com EDTA e realizado a extração de DNA dos leucócitos pelo método de precipitação salina. A genotipagem dos indivíduos para cada polimorfismo foi realizada por PCR e PCR-RFLP. As análises estatísticas foram realizadas no software *IBS SPSS Statistics 20* com o teste de normalidade, homocedasticidade, *Qui-Quadrado*, correlação de *Spearman* e *Kruskal Wallis*. Além disso, foram analisadas as diferenças genotípicas e alélicas com o teste exato de *Fisher* no software *Genepop* e a aderência ao equilíbrio de *Hardy-Weinberg*. **Resultados:** O grupo estudado foi composto por 48 indivíduos do sexo feminino (60,7%) e 31 do sexo masculino (39,3%). O genótipo mais frequente para os três genes *CBS*, *FVL* e *FII* foi o *N/N*, observado em 60, 74 e 77 indivíduos, respectivamente. O segundo mais frequente foi o N/M com 17, 5 e 2 indivíduos, respectivamente. Já o genótipo *M/M* foi observado somente para CBS. Houve diferença significativa entre o polimorfismo do Fator V de Leiden e a gravidade da COVID-19 ($rS = -0{,}210$; $p = 0{,}027$) ($p < 0{,}05$). **Discussão e Conclusão:** A mutação *844ins68*, uma inserção de 68 pares de base no exon 8 na base 844, provoca a indução de um códon de terminação prematura. Embora inicialmente descrita como uma modificação que causa tradução de uma enzima inativa, foi descrito que essa inserção forma um sítio de splicing alternativo que elimina a região inserida, observando uma maior atividade da enzima *CBS*. A catalização do sulfeto de Hidrogênio (H2S) pelo funcionamento regular da *CBS* promove um efeito protetor contra a COVID-19, mostrando a associação entre o polimorfismo do gene *CBS* e a doença. Neste trabalho foi observada uma associação significativa entre a gravidade da COVID-19 e o polimorfismo desse gene pelo Teste Exato de Fisher significativo ($p<0{,}05$), dado que o alelo mutado foi mais frequente no grupo caso do que no controle. Concluímos que há associação entre o polimorfismo do gene *CBS* e a COVID-19. Além disso, observou-se correlação entre o polimorfismo do gene *FVL* e a gravidade da COVID-19.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104903

ID – 1416

PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME PRESENTING WITH EXTENSIVE VASCULAR MALFORMATIONS AND HIGH-OUTPUT HEART FAILURE: ROLE OF MTOR INHIBITION

R Hennemann Sassi, C Seganfredo Weber, J Bayona Gazabon, RA Frizzo, J Martins, C Del Pilar Manzaneda Castillo, J Peron Moreira Dias da Silva, A Aparecida Paz, LM Fogliatto, C Caceres Astigarraga

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

Introduction: PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS) encompasses a spectrum of rare autosomal dominant disorders caused by germline mutations in the PTEN gene. This syndrome includes Cowden Syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome (BRRS), characterized by macrocephaly, mucocutaneous lesions, hamartomatous polyps, vascular anomalies, and increased cancer susceptibility. Vascular malformations in PHTS can manifest as Fast-Fow Vascular Malformations (FFVMs), leading to severe complications, including high-output cardiac failure. Management is complex, requiring multidisciplinary care. While serial embolizations are the mainstay of symptom control, mTOR inhibitors such as sirolimus and everolimus have emerged as potential therapeutic strategies, though evidence remains limited. **Case description:** We report a 29-year-old male presenting with macrocephaly, tall stature, multiple hyperpigmented macules on the glans penis, and extensive Arteriovenous Malformations (AVMs) of the left lower extremity. The clinical phenotype was suggestive of Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. Genetic testing revealed a pathogenic heterozygous deletion involving exons 8–9 of the PTEN gene [NM_000314.4]. The patient experienced progressive enlargement of AVMs in the left thigh and inguinal regions, resulting in venous aneurysms and arteriovenous shunting. Over the course of four years, he underwent 12 embolization procedures, which

provided temporary symptom relief. Despite these interventions, the patient developed high-output heart failure, with clinical and echocardiographic findings demonstrating biatrial dilatation, right ventricular enlargement, and elevated pulmonary artery pressures. Additionally, atrial flutter ensued, necessitating catheter ablation and chronic antiarrhythmic therapy. Magnetic resonance imaging of the brain revealed a stable cerebellar cavernoma. Given the progression of vascular anomalies and the development of high-output heart failure despite serial embolizations, systemic therapy with the mTOR inhibitor everolimus was initiated. Preliminary evidence from small studies suggests that mTOR inhibitors may contribute to the stabilization of vascular malformations and improve symptoms in PHTS patients, though its efficacy in fast-flow lesions remains to be fully established. **Conclusion:** This case illustrates the severe clinical burden of PHTS with extensive vascular anomalies leading to high-output cardiac failure. Serial embolizations play a central role in palliation but are insufficient to alter disease progression. mTOR inhibitors represent a promising therapeutic adjunct, with preliminary evidence suggesting benefits in vascular anomalies associated with PTEN mutations. Further clinical studies are essential to elucidate their role, particularly in patients with FFVMs. The management of PHTS requires a coordinated, multidisciplinary approach, emphasizing the need for early diagnosis and comprehensive long-term follow-up.

References:

1. Pimpalwar S, Yoo R, Chau A, Ashton D, Margolin J, Iacobas I. Temporal Evolution and Management of Fast Flow Vascular Anomalies in PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. Int J Angiol. 2018;27(3):158-164.
2. Srivastava S, Jo B, Zhang B, et al. A randomized controlled trial of everolimus for neurocognitive symptoms in PTEN hamartoma tumor syndrome. Hum Mol Genet. 2022;31 (20):3393-3404.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104904

ID – 859

RELATO DE CASO – TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA

PC Giacometto, ACDO Borges

Hemocentro Regional de Maringa, Maringá, PR, Brasil

Introdução: A Telangiectasia Hemorrágica Hereditária (THH), ou síndrome de Osler-Weber-Rendu, é uma doença genética rara, de herança autossômica dominante, associada principalmente a mutações nos genes ENG e ACVRL1, ligados à via do TGF-β. Caracteriza-se pela formação anômala de vasos sanguíneos, resultando em epistaxes recorrentes, telangiectasias mucocutâneas e, em alguns casos, malformações arteriovenosas viscerais. O diagnóstico é clínico, baseado nos critérios de Curaçao: epistaxes espontâneas e repetitivas, telangiectasias típicas, malformações viscerais e histórico familiar positivo. O manejo é desafiador, exigindo abordagem multidisciplinar e, em casos graves, terapias avançadas como agentes antiangiogênicos. **Descrição do caso:** Mulher de 52 anos, com epistaxes diárias desde a infância e história familiar positiva para THH. Até 2021, realizava acompanhamento ambulatorial e reposição de ferro oral. Em 2022, passou a necessitar transfusões quinzenais, evoluindo para dependência transfusional semanal em 2023 devido a sangramentos nasais muito intensos. Queixava-se de fadiga persistente, associada à anemia crônica. O exame físico evidenciou múltiplas telangiectasias na língua, mãos, tórax, orelhas, couro cabeludo e mucosa nasal. Endoscopia digestiva alta revelou telangiectasias gástricas, compatíveis com a doença, sem achados de malformações arteriovenosas pulmonares ou neurológicas. A paciente preenchia três critérios de Curaçao: epistaxes recorrentes, telangiectasias típicas e histórico familiar positivo. Foram realizadas quatro cauterizações nasais, sem resposta clínica. Em 2024, obteve acesso judicial ao bevacizumabe por 60 dias, com melhora parcial da intensidade dos sangramentos. A suspensão do tratamento por decisão judicial levou à piora significativa e ao retorno da dependência transfusional semanal. **Discussão:** O caso representa uma forma grave e refratária de THH, com falha das medidas locais e suporte transfusional frequente. Apesar da ausência de malformações viscerais complexas, as lesões gástricas contribuem para a anemia persistente e agravam o impacto clínico. O manejo da epistaxe grave na THH deve seguir abordagem escalonada: umidificação nasal, cauterizações, tamponamentos, suplementação de ferro, transfusões e, em casos selecionados, terapias antiangiogênicas. O bevacizumabe, embora promissor, permanece como uso *off-label* no Brasil, com alto custo e acesso frequentemente condicionado a processos judiciais. A dependência transfusional crônica aumenta o risco de sobrecarga de ferro, infecções e reações transfusionais, além de comprometer a qualidade de vida. **Conclusão:** A THH pode se apresentar de forma grave, com sangramentos de difícil controle e grande impacto clínico e social. O reconhecimento precoce e a estratificação de gravidade são essenciais para direcionar o manejo. Casos refratários, como o descrito, reforçam a necessidade de protocolos clínicos nacionais e políticas públicas que viabilizem o acesso a terapias inovadoras, com potencial de reduzir a dependência transfusional e melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Referências:

Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E, et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Ann Intern Med. 2020;173(12):989-1001.

https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104905

ID – 547

SÍNDROME DE OSLER-WEBER-RENDU: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

DD Mello, CP Coimbra

Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil