

UNIVERSIDADE LEÃO SAMPAIO
PÓS GRADUAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA

AIDA ANGÉLICA COELHO BRANDÃO

**HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Juazeiro do Norte - CE
2021

AIDA ANGÉLICA COELHO BRANDÃO

**HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação de Pós Graduação em Hematologia
Clínica da Universidade Leão Sampaio – UNILEÃO
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Especialista.

Orientadora: Ma. Bruna Soares de Almeida

JUAZEIRO DO NORTE - CE
2021

AIDA ANGÉLICA COELHO BRANDÃO

**HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: UMA REVISÃO DE
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação de Pós Graduação em Hematologia Clínica da Universidade Leão Sampaio – UNILEÃO como requisito parcial para a obtenção do grau de Especialista.

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Aida Angélica Coelho Brandão¹, Bruna Soares de Almeida²

RESUMO

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara, de curso clínico variável, caracterizada por uma mutação que afeta a célula tronco, e conseqüentemente atinge todas as demais linhagens de células que fazem parte do sistema sanguíneo. Apesar da doença cursar com outros distúrbios hematológicos, a falência medular que ocorre na anemia aplásica e na síndrome mielodisplásica representa uma condição comum na HPN. A sua fisiopatologia está diretamente ligada à questões genéticas que envolvem uma série de alterações em genes específicos, como o PIG A (fosfaditilinositolglicana classe A). É comum que os portadores da doença apresentem uma micção escura associada a perda de hemoglobina através da urina, que pode ser associado ao nome da patologia. Complicações voltadas a eventos trombóticos são comuns a um grupo de pacientes, reduzindo sua expectativa de vida. O diagnóstico da HPN é laboratorial, tendo como exame padrão ouro a citometria de fluxo que investiga a expressão de proteínas ancoradas ao GPI (glicosil-fosfaditilinositol). O tratamento da doença é feito a partir do uso de medicamentos como o eculizumab, sendo ainda mais eficaz por meio do transplante alogênico de medula óssea, sendo este considerado o tratamento curativo da HPN. Diante do exposto, o objetivo deste trabalho consiste em buscar na literatura maiores informações que possam contribuir para um melhor entendimento acerca da HPN.

Palavras-chave: HPN. Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Night Paroxistic Hemoglobinuria: A literature review

ABSTRACT

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare disease with a variable clinical course, characterized by a mutation that affects the stem cell, and consequently affects all other cell lines that are part of the blood system. Although the disease is associated with other hematological disorders, the bone marrow failure that occurs in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome represents a common condition in PNH. Its pathophysiology is directly linked to genetic issues that involve a series of alterations in specific genes, such as PIG A (class A phosphaditylinositolglycan). It is common for people with the disease to have dark urination associated with loss of hemoglobin through the urine, which can be associated with the name of the pathology. Complications related to thrombotic events are common to a group of patients, reducing their life expectancy. The diagnosis of PNH is laboratory, using flow cytometry as the gold standard test, which investigates the expression of proteins anchored to the GPI (glycosyl-phosphaditylinositol). The treatment of the disease is based on the use of drugs such as eculizumab, being even more effective through allogeneic bone marrow transplantation, which is considered the curative treatment for PNH. Given the above, the objective of this work is to search the literature for more information that can contribute to a better understanding of PNH.

Key-words: NPH. Night Paroxistic Hemoglobinuria.

¹Aida Angélica Coelho Brandão, discente do curso de Pós Graduação em Hematologia Clínica, angelicacoelho@hotmail.com.br

²Bruna Soares de Almeida, docente do curso de Biomedicina, bruna@leaosampaio.edu.br

1 INTRODUÇÃO

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) representa uma condição rara de anemia hemolítica crônica. Esta doença, de variável curso clínico, pode ser caracterizada por uma mutação na célula tronco do sistema hematopoiético, que acaba afetando todas as demais linhagens celulares que compõem o sistema sanguíneo (ARRUDA *et al.*, 2010). A incidência estimada para esta enfermidade é de 1 a 10 casos a cada 1 milhão de habitantes, afetando igualmente homens e mulheres, ocorrendo particularmente em adultos jovens (ROSSE, 2017).

A literatura relata casos que descrevem o surgimento da HPN associado a outras doenças hematológicas, especialmente as que estão interligadas a falência medular, como a anemia aplásica e a síndrome mielodisplásica (BRODSKY, 2013). Esta foi uma das primeiras doenças sanguíneas descritas a partir de um sinal específico – a urina escurecida no período noturno, que inclusive sugere o nome da patologia (HILLMEN *et al.*, 2004).

A fisiopatologia da HPN é complexa e envolve uma expansão clonal não maligna de células-tronco hematopoiéticas que adquiriram mutação somática no gene da fosfaditilinositolglicana classe A (PIG-A), localizada no braço do cromossomo X (CROSBY, 2011). O gene PIG-A é responsável, indiretamente, pela ancoragem de proteínas na membrana celular (SOCIE *et al.*, 2006). No decurso da doença é possível verificar que existem cerca de 15 proteínas ausentes ou defeituosas que resultam em certa instabilidade na estrutura da célula, ocasionando uma interação anormal desta com o sistema complemento (CROSBY, 2013; BESSLER & HIKEN, 2010).

Ainda em relação ao desenvolvimento da doença, observa-se que a mutação no gene PIG-A bloqueia precocemente a síntese de âncoras glicosil-fosfaditilinositol (GPI), que tem a função de manter aderidas à membrana plasmática proteínas de superfície que possuem funções específicas (ROTHER, BELL, HILLMEN & GLADWIN, 2010). Como principal consequência, as células sanguíneas advindas do clone HPN, apresentam um certo grau de deficiência destas proteínas. Este é o principal meio de classificar a HPN quanto ao déficit proteico, podendo haver células com apenas 10% da expressão reduzida ou células totalmente ausentes de proteínas.

A hemólise crônica contínua, característica da HPN, ocorre em função da vulnerabilidade das células HPN à ativação do complemento, por quaisquer vias.

A tríade clínica que caracteriza a doença é constituída por hemólise intravascular crônica, falência medular e hipercoagulabilidade (sendo este último um agravante para o

desenvolvimento da trombose) (NINOMIYA *et al*, 2007). O óxido nítrico (NO) mantém uma relação direta com as manifestações da HPN, isto porque esta substância representa um importante regulador da fisiologia vascular (MEPPIEL, 2015). Neste sentido destaca-se sua atuação na parede do vaso sanguíneo, buscando manter o tônus vascular e limitar a ativação plaquetária. Na patologia ocorre depleção tecidual de NO (HILL *et al*, 2012).

A regulação do sistema complemento nas hemácias durante a evolução da HPN configura um mecanismo ausente, desencadeia acentuada hemólise, que por sua vez leva à liberação de quantidades significativas de hemoglobina e arginase eritrocitária, responsável pela depleção não somente de NO, mas também de arginina, substrato fundamental para sua síntese (JANKOWSKA *et al*, 2011).

A depleção tecidual do NO configura um quadro clínico de astenia, dor abdominal, impotência sexual masculina, espasmo esofágico e provavelmente, trombose (MATOS-FERNANDEZ *et al*, 2009). A trombogênese é potencialmente influenciada pela ativação anormal do sistema complemento, que induz alteração das membranas de eritrócitos com formação de microvesículas. Esses sinais e sintomas podem ser vistos de forma mais evidente em pacientes com grandes populações de clone HPN (KOZUMA *et al*, 2010).

O diagnóstico laboratorial da HPN surge a partir da investigação de pacientes portadores de anemia hemolítica crônica adquirida, especialmente com hemoglobinúria. A trombose desencadeada por causas não identificadas representa uma condição importante de avaliação para o paciente. Apesar desta última representar uma circunstância pouco comum na fase inicial da doença (PLOUG *et al*, 2012).

Nesse sentido, a citometria de fluxo representa o exame padrão ouro na investigação da HPN, justamente por ser capaz de avaliar a expressão de proteínas ancoradas pela GPI, sendo altamente específica e sensível (BRODSKY, 2011). O percentual de células que apresentam deficiência de proteínas GPI ancoradas é reflexo direto do tamanho do clone HPN; esta informação influencia diretamente no prognóstico do paciente (RAZA *et al*, 2014).

Estudos que avaliam a história natural da HPN demonstram considerável associação da doença com a anemia aplásica, o que evidencia a falência medular que ocorre na maioria dos acometidos (BESSLER *et al*, 2014). Síndromes mielodisplásicas e leucemia aguda representam complicações comuns de pacientes com HPN. Entretanto, as maiores causas de morte entre os portadores da doença estão relacionadas à

trombose, infecções, doenças malignas, e em indivíduos que apresentam plaquetopenia, hemorragias fatais (BRODSKY *et al*, 2008).

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTHa) representa um tratamento com potencial cura da HPN, particularmente em pacientes que expressam fatores de risco significativos, como falência medular e citopenias graves (MIYATA *et al*, 2012). Apesar do TCTHa revelar um promissor tratamento para os indivíduos com HPN, alguns fatores limitam a utilização deste, como por exemplo a compatibilidade entre doadores e receptores, além das condições clínicas desfavoráveis apresentadas pelos portadores da doença. As transfusões sanguíneas simbolizam uma outra via terapêutica, visto que a grande maioria dos pacientes manifesta necessidade transfusional (HUGEL *et al*, 2009).

Outra alternativa para tratar a doença ocorre por meio do uso de uma substância medicamentosa. O eculizumab® (aprovado pelo Food and Drug Administration – FDA, em 2007) é um anticorpo monoclonal humanizado, que atua bloqueando a ativação do sistema complemento, prevenindo a formação de complexos que atacam a membrana celular, evitando hemólise (IORI *et al*, 2012). Em 2019, o SUS (Sistema Único de Saúde), incorporou o soliris (nome comercial do eculizumab) no tratamento da HPN. Esta inclusão se deve ao elevado custo da substância, que faz com que muitos indivíduos não completem o esquema terapêutico, e, portanto, não apresentem melhora em seu quadro clínico (Disponível em: <https://www.abrale.org.br/abrale-na-politica/eculizumabe-tratamento-para-hpn-pode-ser-descontinuado/>).

Diante do exposto, o objetivo do presente artigo consiste em buscar na literatura maiores informações que ampliem o conhecimento acerca da HPN.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que busca selecionar na literatura propostas que abordam o tema em questão, tendo estas sido publicadas a partir do ano 2000 até o presente momento. Este estudo identifica os principais fatores de risco para o desenvolvimento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), os sinais e sintomas mais comumente relatados pelos pacientes, a fisiopatologia, bem como os meios de diagnóstico e tratamento ofertado.

Todas as informações coletadas e descritas neste trabalho partem de uma análise minuciosa que obedece a métodos sistemáticos e explícitos. Diante das evidências

encontradas nos materiais selecionados, espera-se que tal investigação possa contribuir significativamente com a prática clínica e o meio científico.

A desenvolvimento desta proposta metodológica seguiu rigorosamente os seguintes critérios: 1) Planejamento e enfoque na pergunta norteadora, 2) Busca de trabalhos específicos – Execução I e 3) Desenvolvimento da revisão escrita – Execução II. A retidão com que o método de pesquisa foi pensado reflete diretamente no produto final, uma vez que as informações contidas nesta pesquisa podem trazer um aporte relevante à comunidade, como um todo.

As bases de dados utilizadas na busca da literatura foram: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). A investigação foi feita com o intuito de responder a seguinte pergunta norteadora: O que está descrito na literatura brasileira e internacional acerca das principais características da HPN, sua fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento?

A pesquisa procurou obedecer aos seguintes critérios de inclusão: a) artigos, dissertações, teses e livros, b) gratuidade do texto na íntegra, e c) publicação feita a partir do ano de 2000. Foram excluídos da pesquisa materiais que não atendiam à pergunta base.

“Hemoglobinúria Paroxística Noturna” e “HPN” foram os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) empregados no presente estudo, nos idiomas português, espanhol e inglês.

3 DESENVOLVIMENTO

3.1 Epidemiologia

A HPN é uma doença rara, que pode surgir em qualquer idade, em ambos os sexos, sendo mais facilmente diagnosticada durante a terceira década de vida (HILL, 2017). Apesar da distribuição entre os gêneros apresentar considerável igualdade, devido a localização do gene PIG-A no cromossomo X, presente no homem e na mulher, Muñoz-Linares *et al* (2016) evidenciou existir uma tendência em doentes do sexo masculino, particularmente asiáticos. Ainda neste grupo de pacientes é possível destacar que a anemia aplásica ou a síndrome mielodisplásica representam as condições

clínicas mais comuns voltadas para o desenvolvimento da HPN, sendo consideradas importantes causas de falência medular.

Apesar de ser decrescente a mortalidade relacionada a doença, é possível verificar que a expectativa de vida 10 anos após o diagnóstico é de 50%. Dentre as causas mais frequentes de óbito constam as trombozes (da ordem arterial ou venosa) que ocorrem entre 40 a 67% dos casos, seguidas de insuficiência renal, em uma menor proporção (LATOURE, 2011).

No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, a proporção de pessoas acometidas pela doença é de 1:1.000.000/ano. Em 2019 os portadores da HPN ganharam na justiça o direito ao tratamento individualizado, que vai desde o diagnóstico confirmatório até a administração de vacinas que previnem doenças meningocócicas em decorrência do uso do medicamento para tratar a patologia. (Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/12/doenca-rara-que-afeta-o-sistema-sanguineo-ganha-tratamento-individualizado-no-sus>).

3.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia da doença é caracterizada pela expressão deficiente de Glicosil-Fosfaditil-Inositol (GPI), presente na membrana das células hematopoiéticas em diferentes linhagens. O fator que antecede esse evento é uma sequência de mutações somáticas que afetam as células progenitoras da hematopoiese, afetando o gene *PIG-A* (Fosfaditil-Inositol-Glicana classe A), localizado no braço do cromossomo X (ARATEN *et al*, 2014).

O GPI atua fazendo a ligação das proteínas com a superfície das membranas. Na doença, com a deficiência da GPI, ocorre uma atenuação dessas proteínas nas células afetadas, trazendo consequências funcionais. Isto mantém uma relação direta com a enzima *GlNAc-PI*, que é codificada pelo gene *PIG-A*, intervindo na biossíntese de ancoragem do GPI (KELLY, 2011).

3.2.1 Genética

As mutações genéticas diferem de doente para doente. As células afetadas podem ser classificadas de acordo com o tipo de expressão de âncoras de GPI. Este é o fator que caracteriza o perfil da mutação (COSTA *et al*, 2014).

Células que conseguem expressar uma quantidade normal de proteínas ancoradas ao GPI classificam-se como células tipo I. A mutação *missense* é definida por

uma redução na expressão de proteínas ligadas ao GPI, configurando as células do tipo II. E por fim ocorrem as mutações *frameshift*, constituindo o tipo III. Nesta última não há âncoras de GPI. É importante ressaltar que essas alterações podem ocorrer simultaneamente no mesmo indivíduo. De acordo com a apresentação da doença o paciente pode manifestar trombozes e sensibilidade à lise por complemento, nos tipos II e III, respectivamente (ARATEN *et al*, 2012).

Outras alterações genéticas menos frequentes podem ser descritas através do PIG-M (Fosfaditil-Inositol-Glicana classe M), localizado no cromossomo 1. A mutação autossômica recessiva que ocorre neste gene leva a uma codificação da enzima manosil-transferase, reduzindo GPI. Sua manifestação clínica é simbolizada por uma síndrome hereditária com episódios de trombose e alterações neurológicas, sem hemólise significativa (ROSSE, 2012).

Alteração no PIG-T (Fosfaditil-Inositol-Glicana classe T), localizado no cromossomo 20, qualifica outro caso raro de alteração genética. Neste quadro as alterações podem variar conforme as células afetadas, podendo incluir hemólise intravascular síndromes autossômicas recessivas, incluindo alterações neurológicas, distonia muscular e distúrbios esqueléticos, endócrinos e oftalmológicos (HALL, RICHARDS & HILLMEN, 2013).

Neoplasias mieloides também podem particularizar a patogenia da HPN, uma vez que outros genes como TET2, SUZ12, JAK2, dentre outros, podem sofrer mutações somáticas (SHEN, 2014).

3.2.2 Sistema complemento

O sistema complemento atua como um fator central na fisiopatologia da HPN. As proteínas solúveis e/ou de membrana ativam e regulam este sistema por meio de diferentes mecanismos (RISITANO, 2013).

A cascata enzimática que configura o sistema complemento pode ser desencadeada através de três vias diferentes, exemplificadas na tabela abaixo:

VIA	MECANISMO DE AÇÃO
Clássica	Ativação do complemento através da formação do complexo antígeno-anticorpo. Ao final da cascata de eventos ocorre lise celular.

Lectina	Ativação dependente da ligação da manose ligada à lectina a hidratos de carbono, desorientando a ação das proteases de serina, tendo como resultado final a clivagem de C3.
Alternativa	Responsável por cerca de 75% dos produtos de ativação do complemento. Esta via ocorre no plasma e é regulada por fator H, properdina e fator acelerador de degradação (CD55).

Tabela 1: Própria autora.

As três vias de ativação convergem para uma via comum final quando a C3 convertase cliva C3 em C3a e C3b. Esta clivagem resulta na formação do componente citotóxico do sistema complemento, o CAM (Complexo de Ataque à Membrana), causando a lise de células estranhas (HALL, RICHARDS & HILLMEN, 2013).

Na HPN a ausência ou redução das proteínas ancoradas ao GPI, impactam negativamente a ação do sistema complemento. A inexistência de PI-CAM (Proteína Inibidora do Complexo de Ataque à Membrana) nos eritrócitos é o fator desencadeador de muitas manifestações da doença, o que explica, inclusive, a mimetização de fenótipos HPN, estimulando hemólise intravascular paroxística e fenômenos trombóticos, além de neuropatia periférica, desmielinização por ativação do complemento (VARELA & TOMLINSON, 2015).

Apesar de ser necessária a expansão clonal para caracterização da doença, indivíduos com células mutadas no gene PIG-A não são, obrigatoriamente, portadores da condição. Existe a possibilidade de ocorrer diversos mecanismos que levam a HPN.

3.3 Clínica

A forma mais clássica de manifestação da doença decorre por meio da hemólise. Este evento desencadeia a ineficácia do sistema complemento, com períodos de exacerbação paroxística, ocorrendo posteriormente episódios de inflamação (HALLSTENSEN *et al*, 2015).

Clinicamente a HPN pode se manifestar de duas formas distintas, o que classifica a doença em hemolítica ou hipoplásica. A primeira manifestação é a mais comum e é qualificada pelas grandes proporções clonais e exacerbação de hemólise intravascular com hemoglobinúria. Neste caso a medula óssea consegue repor a perda de leucócitos, utilizando células deficientes como mecanismo de compensação para esta reposição. A trombose representa a principal causa de óbito nesse grupo de pacientes (DRAGONI *et al*, 2015).

A HPN hipoplásica manifesta quadros de citopenia, em decorrência de hemoglobinúria ou hemólise vascular intensa. A terapia imunossupressora leva a um quadro de aplasia medular. Anemia, neutropenia e trombocitopenia podem cursar com astenia, infecções e hemorragias, fechando a clínica deste tipo de HPN (DMYTRIUK *et al*, 2018).

3.3.1 Hemólise

A hemólise na patologia pode ser intravascular ou extravascular.

A hemólise intravascular cursa em qualquer tipo de HPN, sendo mais frequente em portadores de HPN hemolítica. Este mecanismo pode ser explicado através da comunicação que é estabelecida entre os meios intra e extracelular, permitindo um influxo de água para o interior da célula, ocasionando uma turgescência, com posterior lise. Esta comunicação é produto dos poros que são formados na membrana da célula em decorrência do CAM na superfície eritrocitária. A hemólise é então desencadeada pela desidrogenase do lactato (DHL) e arginase (GUINAN, 2011).

A hemólise extravascular é resultante do acúmulo de fragmentos de C3 nas hemácias. Apesar da hemólise intravascular ser predominante, é possível encontrar com certa frequência pacientes que manifestam simultaneamente hemólise intravascular (DAHMANI *et al*, 2016).

3.3.2 Distúrbios da coagulação

Apesar do estado pró-coagulante caracterizar de forma significativa a HPN, este não explica isoladamente o risco de eventos trombóticos nos pacientes. A hemoglobina livre e a liberação de micropartículas que contêm FT (Fator Tecidual) que ocorre durante a lise celular desencadeia lesão endotelial (CHANG *et al*, 2007). O FT, por sua vez, amplifica a atividade pró-inflamatória e pró-trombótica endotelial, tendo como resultado final o aumento de níveis plasmáticos de moléculas como o fator de Von Willebrand (WEITZ, 2011).

Outra condição relacionada aos distúrbios da coagulação surge a partir da depleção do óxido nítrico. A hemólise intravascular eleva os níveis de hemoglobina livre, o que conseqüentemente diminui o óxido nítrico. Apesar de existirem poucos relatos na literatura, acredita-se que tal depleção afeta as fibras musculares lisas, de modo que o tecido vascular sofre um aumento no seu tônus, sendo uma importante causa para o desenvolvimento de trombose arterial (HELLEY *et al*, 2010).

Não menos importante que os eventos citados anteriormente, as plaquetas desempenham uma função significativa na HPN. No caso da doença, as plaquetas não são destruídas pelo CAM. Como resultado da deficiência dos reguladores do complemento há um aumento de protrombinase e liberação de microvesículas. A exposição da membrana durante o processo de lise celular difunde substâncias inflamatórias presentes nessas microvesículas. Neste sentido há uma forte correlação entre a HPN, a liberação das microvesículas e o risco de trombose (DAHMANI *et al*, 2016).

3.4 Sintomatologia

O principal impacto da doença está associado a redução da qualidade de vida dos indivíduos. Relatos da literatura relatam o aparecimento de pelo menos um ou mais sintomas em 93% dos casos. Dentre os sintomas destacam-se fadiga, dispneia, cefaleia, hemoglobinúrias (IORI *et al*, 2012).

Pacientes com queixas de dor abdominal apresentam um aumento de até 3.6 vezes no risco do desenvolvimento de tromboes.

38% dos doentes do gênero masculino apresentam disfunção erétil.

O tamanho do clone não está diretamente ligado à sintomatologia, mas é possível observar que pacientes com clones superiores a 50% apresentam certa constância em episódios de disfagia, hemoglobinúrias, dispneia, dentre outros (REISS *et al*, 2014).

3.4.1 Complicações frequentes

A comorbidade mais comumente relatada pelos portadores da doença é a anemia aplásica, seguida de tromboembolismo, insuficiência renal e hipertensão pulmonar. Em quase metade dos casos é possível observar estas complicações ocorrendo simultaneamente à doença (HILL, ROTHER, & HILLMEN, 2015).

3.5 Casos particulares

Embora represente uma condição rara, é possível que mulheres grávidas, crianças e adolescentes sejam acometidos pela HPN.

No caso da gestante o risco de vida é elevado tanto para a progenitora como para o bebê. Com o uso do eculizumab na gravidez após o diagnóstico da doença, é possível reduzir a trombocitopenia, o tromboembolismo e o risco de infecções, sendo todas estas

condições causadas de morte. Em 2010 um estudo realizado com 7 mulheres grávidas que fizeram uso da substância mostrou relativa segurança e eficácia do medicamento. Foi demonstrado ainda que mesmo que haja passagem do fármaco por meio da barreira placentária, sua concentração não é suficiente para interferir no sistema complemento (WEITZ *et al*, 2016).

Apesar de sua eficiência, o eculizumab não dispensa a necessidade de transfusões e o risco de pré-eclâmpsia em alguns casos.

A HPN em crianças e adolescentes é um evento que aparece seguido de falência medular. Nessa situação é a HPN do tipo hipoplásica é mais comumente relatada. Discrasias hemorrágicas, fadiga, além de infecções, são constantes no decurso da doença. A hemólise intravascular, amplamente encontrada em adultos, não é um quadro típico, assim como os eventos trombóticos. O tratamento desta condição restringe-se a medicamentos que atuam na medula óssea, não sendo descartada a possibilidade de transplante devido à coexistência de outras alterações medulares. O eculizumab é recomendado em casos de HPN clássico (REISS *et al*, 2014).

3.6 Diagnóstico

A HPN clássica pode cursar com hemoglobinúria, mais evidente no período da manhã, devido a acidose respiratória que ocorre durante o sono.

O teste de Ham desenvolvimento por Thomas Ham é um exame feito por meio de incubação das hemácias em meio ácido. Indivíduos acometidos pela doença possuem uma tendência a terem seu soro hemolisado em meio ácido. A quantificação da hemoglobina livre ocorre através de espectrofotometria (PREIS & LOWREY, 2014).

O teste da sacarose também pode ser utilizado como um meio de diagnóstico, partindo da via de ativação do sistema complemento, tendo como produto final também a hemólise (DAHMANI *et al*, 2016).

Ambos os testes não são capazes de detectar populações clonais inferiores a 10%, o que implica em um diagnóstico tardio. A sensibilidade da citometria de fluxo, introduzida na década de 90, faz com que este método seja indispensável na identificação da patologia. Dentre as principais vantagens da citometria de fluxo destaca-se a imunofenotipagem de diferentes linhagens de células (RICHARDS, HILL & HILLMEN, 2017).

A quantificação de proteínas ligadas ao GPI, o estudo da medula óssea e o rastreamento genético são outros testes que ajudam a diagnosticar a HPN.

3.7 Tratamento

A evolução histórica do tratamento da doença inicia-se com o uso de fármacos para tratar a sintomatologia do paciente. A suplementação com ácido fólico e ferro, além dos processos transfusionais não impedia a elevação da morbimortalidade. Com exceção do transplante de medula, não havia nenhuma medida que pudesse se mostrar efetiva frente à evolução da doença (HARTMANN, JENKINS & MCKEE, 2017).

Atualmente o eculizumab representa o medicamento de escolha para tratar a HPN. Esta substância é um anticorpo monoclonal humanizado, que atua se ligando a proteína C5 do sistema complemento, impedindo a ativação de C5 convertase, consequentemente inibindo o CAM (HILLMEN *et al*, 2016).

Estudos mostram que além de evitar eventos trombóticos o uso do fármaco impede a hemólise, controla a hipertensão pulmonar, ajuda na recuperação da função renal e melhora os sinais e sintomas oriundos da distonia do músculo liso (DACIE, 2016).

A sua eficácia e tolerância em longo prazo foi comprovada em estudos recentes, diminuindo significativamente a morbimortalidade.

Por ser uma substância relativamente nova no mercado farmacêutico não existem critérios universais totalmente definidos acerca de sua posologia, porém a terapêutica ocorre por via intravenosa, com intervalos de 14 dias, na dose de 900mg. O reajuste da dose e o intervalo entre as administrações pode se fazer necessário em algumas situações recorrentes, como infecções (KAPLAN, 2012).

O uso de anticoagulantes orais em associação ao eculizumab deve ser prescrito com extrema cautela, devido o alto risco hemorrágico. A suplementação de ferro e ácido fólico, atualmente, atua como uma medida para estimular a hematopoiese (RAIOLA *et al*, 2014).

Em casos de HPN hipoplásica é importante que o indivíduo faça uso de imunomoduladores, essa necessidade pode ser explicada devido às alterações que ocorrem na medula óssea, que são, na sua maioria, provenientes de processo auto-imunes (ENDO *et al*, 2016).

O transplante alogênico de medula óssea representa o tratamento curativo da HPN. A principal vantagem do transplante consiste na eliminação dos clones de HPN, introduzindo uma população de células saudáveis, sendo estes fatores relevantes no prognóstico da doença (HEGENBART *et al*, 2013).

4 CONCLUSÃO

A partir do estudo realizado é possível concluir que a HNP é condição rara, de fisiopatologia ainda não totalmente esclarecida. A sintomatologia heterogênea relatada por diferentes grupos de pacientes permite concluir que existem várias manifestações clínicas da doença, o que reafirma que esta é uma condição que pode ser tipificada.

A evolução diagnóstica no campo ciência X tecnologia trás a citometria de fluxo como sendo um método precoce para identificar a doença, caracterizando fatores importantes para acompanhamento e possível prognóstico do indivíduo acometido. No que diz respeito à terapia, estudos demonstram a utilização segura e eficaz do eculizumab, sendo este considerado um fármaco de primeira escolha para o tratamento da doença.

Por fim são necessários ainda mais estudos para que se tenha um maior entendimento acerca das peculiaridades da HPN.

REFERÊNCIAS

ARATEN, D. J. et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica*. **Haematologica**, Inglaterra, v. 97, n. 08, p. 344–52, 2012.

ARATEN, D. J. et al. Selective splenic artery embolization for the treatment of thrombocytopenia and hypersplenism in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Journal of Hematology and Oncology**, Chicago, v. 7, n. 27, p. 54-61, 2014.

ARRUDA, M. M. A. S. et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 56, n. 02, p. 172-177, 2010.

BESSLER, M; HIKEN, J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American Society of Hematology**, Washington, v. 104, n. 08, p. 165-169, 2010.

BESSLER, M. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. **EMBO Journal**, Reino Unido, v. 13, n. 52, p. 110–7, 2014.

BIDOIA, B. G. **Estudo molecular do gene PIG-A na hemoglobinúria paroxística noturna**. 2009. Tese de Doutorado – Medicina, São Paulo: Escola Paulista, Universidade Federal de São Paulo.

BRASIL. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2019. Disponível em <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/12/doenca-rara-que-afeta-o-sistema-sanguineo-ganha-tratamento-individualizado-no-sus>
Acesso em 20.09.2021 às 13:34.

Associação brasileira de linfoma e leucemia. São Paulo, 2021. Disponível em: <https://www.abrale.org.br/abrale-na-politica/eculizumabe-tratamento-para-hpn-pode-ser-descontinuado/>
Acesso em 20.09.2021 às 16:05.

BRODSKY, R. A. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American Society of Hematology**, Washington, v. 22, n. 02, p. 65-74, 2011.

BRODSKY, R. A. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American Society of Hematology**, Washington, v. 113, n. 26, p. 6522-6527, 2013.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, Estados Unidos, v. 124, n. 13, p. 2804–11, 2014.

COSTA, J. R. et al. Cell-type-specific transcriptional regulation of PIGM underpins the divergent hematologic phenotype in inherited GPI deficiency. **Blood**, Estados Unidos, v. 124, n. 76, p. 3151–4, 2014.

CROSBY, W. H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; a classic description by Paul Strubling in 1882, and a bibliography of the disease. **American Society of Hematology**, Washington, v. 6, n. 03, p. 210-285, 2011.

CROSBY, W. H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. **American Society of Hematology**, Washington, v. 8, n. 09, p. 769-812, 2013.

DAHMANI, A. et al. Evaluation of Fluorescently Labeled Aerolysin as a New Kind of Reagent for Flow Cytometry Tests. **Blood**, Reino Unido, v. 145, n. 76, p. 407–417, 2016.

DACIE, J. L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical manifestation, haematology, and nature of the disease. **Blood**, Reino Unido, v. 03, n. 23, p. 3-23, 2016.

DMYTRIUK, A. et al. FDA report: eculizumab (Soliris) for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **The Oncologist**, Boston, v. 13, n. 89, p. 993– 1000, 2018.

DRAGONI, F. et al. Anticoagulant therapy with rivaroxaban in a young patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American Society of Hematology**, Washington, v. 3, n. 7, p. 790–792, 2015.

ENDO. M. et al. Syngeneic bone marrow transplantation without conditioning in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: in vivo evidence that the mutant

stem cells have a survival advantage. **Blood**, Reino Unido, v. 88, n. 02, p. 742-750, 2016.

GUINAN, E.C. Diagnosis and management of aplastic anemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, Londres, v. 2, n. 8, p. 76-81, 2011.

HALL, C.; RICHARDS, S.; HILLMEN, P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Blood**, Reino Unido, v. 102, n. 98, p. 3587–3591, 2013.

HARTMANN, R. C.; JENKINS, D. E. Jr.; MCKEE, L. C. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. **Medicine**, Baltimore, v. 45, n. 3, p. 331-363, 2017.

HELLEY, D. et al. Evaluation of hemostasis and endothelial function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. **Haematologica**, Inglaterra, v. 95, n. 7, p. 574–581, 2010.

HALLSTENSEN, R. F. et al. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. **Immunobiology**, França, v. 220, n. 9, p. 452–459, 2015.

HEGENBART, U. et al. Hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors after minimal conditioning as a curative treatment modality for severe paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Holanda, v. 9, n. 3, p. 689-697, 2013.

HILL, A. et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. **British Journal of Haematology**, Irlanda, v. 5, n. 08, p. 158, 409–14, 2012.

HILL, A.; ROTHER, R. P.; HILLMEN, P. Improvement in the symptoms of smooth muscle dystonia during eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Haematologica**, Inglaterra, v. 90, n. 12, p. 111–113, 2015.

HILLMEN, P. et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **The New England Journal of Medicine**, Nova Inglaterra, v. 35, n. 355, p. 1233–1243, 2016.

HILLMEN, P. et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is caused by somatic mutations in the PIG-A gene. **EMBO Journal**, Reino Unido, v. 13, n. 01, p. 110-117, 2014.

HUGEL, B. et al. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia. **Blood**, Reino Unido, v. 93, n. 23, p. 3451–3456, 2009.

IORI, P. et al. Selective splenic artery embolization for the treatment of thrombocytopenia and hypersplenism in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Blood**, Reino Unido, v. 120, n. 12, p. 1–9, 2012.

JANKOWSKA, A. M. et al. Loss of expression of neutrophil proteinase-3: a factor contributing to thrombotic risk in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Haematologica**, Inglaterra, v. 96, n. 09, p. 954–62, 2011.

KAPLAN, M. Eculizumab (Alexion). **Curr Opin Investig Drugs**, Londres, v. 3, n. 7, p. 1017-1023, 2012.

KOZUMA, Y. et al. Procoagulant properties of microparticles released from red blood cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. **British Journal of Haematology**, Irlanda, v. 8, n. 05, p. 631–639, 2011.

MATOS-FERNANDEZ, N. A. et al. (2009). Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Biology of Blood and Marrow Transplantation**, Holanda, v. 87, n. 15, p. 656–61.

NINOMIYA, H. et al. Excess soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the plasma of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria inhibits cell-associated fibrinolytic activity. **International Journal of Hematology**, Japão, v. 65, n. 67, p. 285–91, 2007.

MEPPIEL, E. et al. Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of 15 cases and review of the literature. **Medicine**, Inglaterra, v. 94, n. 87, p. 362-367, 2015.

MIYATA, T. et al. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New England Journal of Medicine**, Nova Inglaterra, v. 330, n. 67, p. 249–55, 2012.

MUÑOZ-LINARES, C. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single Spanish center's experience over the last 40 yr. **European Journal of Haematology**, Itália, v. 93, n. 99, p. 309–19, 2014.

PLOUG, M. et al. The receptor for urokinase-type plasminogen activator is deficient on peripheral blood leukocytes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, Estados Unidos, v. 79, n. 54, p. 1447–55, 2012.

PREIS, M.; LOWREY, C. H. Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **American Journal of Hematology**, Londres, v. 89, n. 28, p. 339–41, 2014.

RAIOLA, A. M. et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Haematologica**, Inglaterra, v. 85, n. 01, p. 59-62, 2014.

RAZA, A. et al. A prospective multicenter study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure. **Cytometry Part B - Clinical Cytometry**, Boston, v. 86, n. 23, p. 175–82, 2014.

REISS, U. M. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Pediatric Blood & Cancer**, Inglaterra, v. 61, n. 87, p. 1544–50, 2014.

RICHARDS, S. J.; HILL, A.; HILLMEN, P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Cytometry Part B - Clinical Cytometry**, Boston, v. 72, n. 6, p. 291–8, 2017.

RISITANO, A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: Recent insights and novel anticomplement strategies. **In Advances in Experimental Medicine and Biology**, Nova York. 734, n. 77, p. 155–72, 2013.

ROSSE, W. F. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, Reino Unido, v. 4, n. 09, p. 20-23, 2012.

ROSSE, W. F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as molecular disease. **Nature**, Inglaterra, v. 76, n. 33, p. 63-70, 2017.

ROTHER, R. P.; BELL, L.; HILLMEN, P.; GLADWIN, M. T. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. **The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 293, n. 13, p. 1653-1662, 2005.

SOCIE, G. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. **Lancet**, Reino Unido, v. 348, n. 27, p. 573-577, 2006.

VARELA, J. C.; TOMLINSON, S. Complement. An Overview for the Clinician. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 29, n. 66, p. 409–27, 2015.

WEITZ, I. C. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, Estados Unidos, v. 37, n. 87, p. 315–21, 2011.

WEITZ, I. C. et al. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. **Thrombosis Research**, Lituânia, v. 130, n. 98, p. 361–8, 2016.