



**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**

**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA LABORATORIAL**

**Hemoglobinúria Paroxística Noturna**

**Michele Garcia da Cruz**

**São Paulo**

**2016**

## **HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA**

### **Resumo**

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é considerada um defeito mutacional clonal da célula-tronco hematopoiética. É uma doença rara, com incidência estimada de 1 a 10 a cada 1 milhão de indivíduos, afetando igualmente homens e mulheres. Apresenta três manifestações hematológicas distintas: anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea e trombofilia. HPN ocorre devido às mutações ocorrente no gene fosfaditilinositolglicano classe A, bloqueando sínteses de proteínas importantes na membrana plasmática das células sanguíneas. Essas alterações podem causar ao paciente morbidade devido à hemólise intravascular aguda, e um das características é hemoglobinúria. Exame utilizado para diagnóstico HPN é citometria de fluxo por tem alta sensibilidade e especificidade. O tratamento é a base de ferro, ácido fólico.

**Palavras-chave:** Hemoglobinúria Paroxística Noturna; HPN; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinúria.

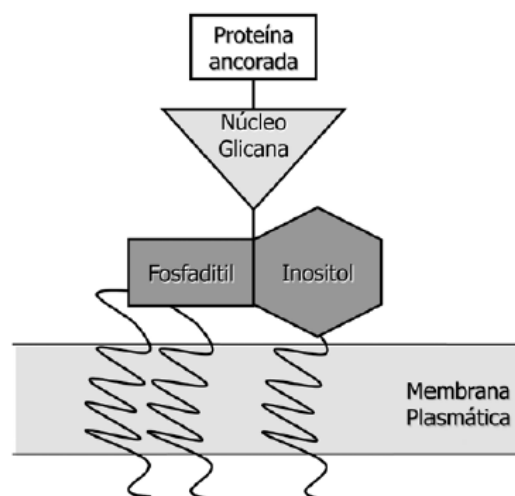
## Introdução

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma desordem hematológica complexa resultante de uma síndrome clínica bastante singular, e é considerada um defeito mutacional clonal da célula-tronco hematopoiética. É doença rara, com incidência estimada de 1 a 10 a cada 1 milhão de indivíduos, afetando igualmente homens e mulheres. Apresenta três manifestações hematológicas distintas: anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea e trombofilia. HPN origina de uma célula-tronco que adquire uma mutação no gene chamado fosfaditilinositolglicano classe A, localizado no cromossomo X.

Estas mutações resultam no bloqueio precoce da síntese de ancoras de glicosil-fosfaditilinositol (GPI), responsáveis por manter aderidas à membrana plasmática dezenas de proteínas com funções específicas. As alterações ocorridas na GPI pelas mutações geram ausências de todas as proteínas de superfície normalmente ancoradas por ela (Figura 1). As células sanguíneas advinham dessas mutações têm algum grau de deficiência destas proteínas, que pode ser parcial (células HPN tipo II, com cerca de 10% da expressão normal) ou total (células HPN tipo III, com ausência completa da proteína).

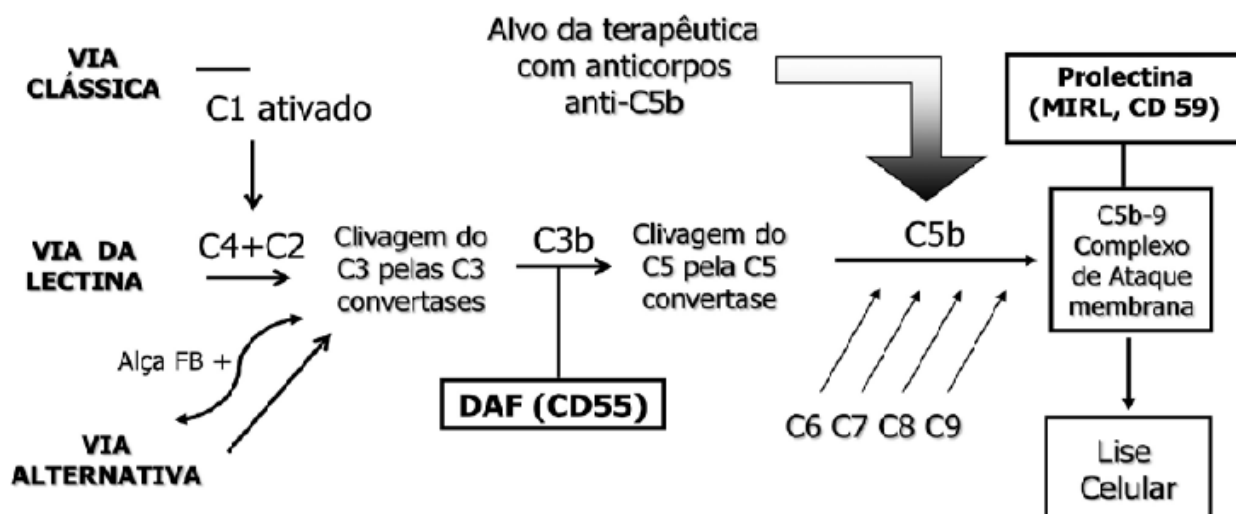
Há cerca de 15 proteínas defeituosas ou ausentes descritas associadas na HPN, sendo CD55 e CD59 as principais proteínas que são ancoradas pela GPI, tem um importante papel de controlar a ativação da cascata do complemento (mecanismo de defesa imunológico). Devido à redução ou ausência completa das proteínas, resulta na hemólise da HPN devido suscetibilidade de eritrócitos clonais ao complemento (Figura 2).

Figura 1 - Esquema da estrutura da âncora glicosil-fosfaditilinositol



GPI é molécula responsável por manter aderidas à membrana plasmática dezenas de proteínas com funções específicas.

Figura 2 - Cascata do complemento



A partir de um estímulo externo (estresse metabólico, infecção, etc.), o C3b é formado pelas C3 convertases, através de uma das três vias de ativação (via clássica, via da lecitina e via alternativa). C3b, juntamente com as C5 convertases quebra C5, formando C5b, a reação pivô da cascata. C5b se une a C6-C9 para formação do complexo de ataque à membrana que, em última instância, causa lise celular. CD55 impede a formação do C3b e CD59 impede a formação do complexo de ataque à membrana, controlando a sequência de reações. Como a formação do C5 é o passo limitante da cascata, anticorpos com a função de bloquear esta reação seriam um alvo terapêutico inteligente para HPN.

Pacientes com anemia hemolítica crônica adquirida e teste de Coombs negativo, especialmente aqueles com hemoglobinúria devem ser investigados para HPN. A anemia aplásica e síndromes mielodisplásica, especialmente as de baixo risco devem ser avaliadas para HPN, mesmo que não apresentem hemólise clínica.

A hemólise crônica traz grande morbidade para os pacientes afetados. Durante os surtos de hemólise intravascular aguda, os chamados paroxismos, ocorre hemoglobinúria, notada por urina marrom-escura, que pode vir acompanhada de sintomas gastrointestinais, náuseas, icterícia, dor abdominal (inclusive simulando abdome agudo), disfagia, espasmo esofágico, disfunção erétil masculina e piora da astenia. Os sintomas de HPN são geralmente desproporcionais ao grau de anemia.

A citometria de fluxo é o exame de escolha na investigação de HPN, por ser capaz de avaliar a expressão de proteínas ancoradas pela GPI com alta sensibilidade e especificidade. Esta tecnologia está amplamente disponível, nos laboratórios de hematologia e imunologia utilizam citometria de fluxo tanto em pesquisa como na clínica diária.

O tratamento, em linhas gerais, consiste na reposição de ferro e ácido fólico, de hemoderivados, uso de prednisona, de hormônios androgênicos (danazol), anticoagulantes e transplante de medula óssea.

## **Metodologia**

Foram feitas pesquisas bibliográficas nas bases de dados Periódicos CAPES, *ScientificElectronic Library On-line* (SciElo), da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se as seguintes palavras-chave: hemoglobinúria paroxística noturna, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, diagnóstico, *diagnosis*, tratamento, *treatment*. A pesquisa foi limitada a artigos em inglês e português.

## **Conclusão**

Hemoglobinúria paroxística noturna é uma doença rara, que origina de uma mutação no gene chamado fosfaditilinositolglicano classe A, podendo atingir homens e mulheres. Por se tratar de uma doença que apresenta manifestações clínicas parecida com outras doenças, como anemia hemolítica adquirida Coombs-negativa, trombose inexplicadas, citopenia e varias outras situações, essas doenças devem ser submetidos à pesquisa para HPN.

Uma das características da HPN é hemoglobinúria, isso ocorre por causa da hemólise intravascular aguda, que traz morbidade para os pacientes. Uma das técnicas utilizadas para investigação de HPN por ter uma alta sensibilidade e especificidade é a citometria de fluxo. HPN é uma doença que deve ser investigada, pois pode levar a morte se não for diagnosticada em tempo. O tratamento é à base de ferro, ácido fólico entre outros, podendo até ser preciso um transplante de medula.

## **Referências**

Detection of PNH cells by flow cytometry, using multiparameter analysis. Rocha, J.M.C.; Silva, M.L.; Souza, M.E.L.; Murão, M.; Araujo, S.S.S.; Santos, S.M.E..J Bras Patol Med Lab, v. 50, n. 2, p. 105-114, abril 2014.

Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Arruda, M.M.A.S; Rodrigues, C.A; Yamamoto, M.; Figueiredo, M,S. Artigo de revisão.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna e Gravidez. Nomura, M.L; Surita, F.G.C; Parpinelli, M.A; Carvalho, E.C.C; Júnior, R.P. Relato de caso.

Natural History Of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Hillmen, P.M.B; Ch, B; Ph, D; Lewis, S.M. The New England Journal Of Medicine Nov. 9, 1995.