

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Eduardo Cabello

Pós Graduando da 14ª turma do Curso de Hematologia da Academia de Ciências e
Tecnologia de São José do Rio Preto

Professor Dr. Paulo César Naoum

Professor Dr. Flávio Augusto Naoum

INTRODUÇÃO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal das células tronco hematopoiéticas que resulta na produção de células sanguíneas que exibem uma alteração característica onde suas membranas são anormalmente sensíveis à lise induzida diretamente pelo complemento do sistema imunológico, não sendo obrigatoriamente necessária a participação de anticorpos no processo. É uma doença hematológica adquirida e rara, clinicamente tratando-se de uma condição proteiforme que apresenta três características clínicas básicas e com expressão variada: hemólise intravascular, tendências à trombose e falência da medula óssea. Embora a causa da doença não esteja estabelecida, o seu defeito característico está bem definido.

A primeira definição da hemoglobinúria paroxística noturna foi publicada em 1822 por Paul Strubing, relacionando a hemoglobinúria ao sono, condicionada à ação do dióxido de carbono ou ácido láctico sobre células vermelhas anormais, hemolisando-as na corrente sanguínea. Sugeriu que o baço teria participação no processo hemolítico por ser inundado pelos produtos das células hemolisadas. Sugeriu também que o estroma dos eritrócitos poderia levar à obstrução dos vasos do intestino provocando hiperperistaltismo e dores abdominais. O seu trabalho recebeu o título de *Paroxysmale Hamoglobulinurie* e, embora acreditando que este tipo de hemoglobinúria se diferenciava das outras, não sabia que estava descrevendo uma nova doença e atribuiu como causa a sífilis.

Em 1911 foi publicado o segundo trabalho por Hijmans van Den Bergh, localizando a anormalidade no eritrócito da HPN, mostrando que eles eram lisados em soro normal assim como no próprio soro, se a mistura soro-célula fosse exposta ao dióxido de carbono. Concluiu que a sensibilidade patológica ao dióxido de carbono

evidenciava uma diminuição na resistência dos eritrócitos a substâncias hemolíticas normais presentes no soro.

Seguiram-se trabalhos de Marchiafava (1928), Micheli (1928), chamando atenção para a hemossiderinúria, Jordan (1935), Ham (1937) e Dacie, Israels e Wilkinson (1938), sobre o mecanismo da hemólise e Rosse e Dacie em 1966 demonstraram a sensibilidade do eritrócito ao complemento. Numerosos outros trabalhos vêm sendo publicados, até a presente data, sob diferentes aspectos da doença, que ficou rotulada de hemoglobinúria paroxística noturna ou síndrome de Marchiafava-Micheli.

Etiopatogenia:

A hemoglobinúria paroxística noturna é uma anemia hemolítica adquirida, caracterizada por um defeito na membrana do eritrócito que o torna muito sensível à ação do complemento. Nem todas as hemácias na HPN apresentam o defeito de membrana. Os glóbulos vermelhos normais sobrevivem normalmente em pacientes com HPN, enquanto que os eritrócitos da HPN têm vida encurtada nos próprios pacientes ou quando transfundidos em pessoas normais.

O evento inicial caracteriza-se pela mutação somática que inativa o gene *PIG-A* (“Phosphatidylinositol glycan class A”), ligado ao cromossomo X. Foram descritas mais de uma centena de tipos diferentes de mutações nos pacientes com este defeito, sendo em 75%, pequenas inserções ou deleções causando deslizamento (frameshifts) na leitura do DNA, enquanto grandes deleções e mutações de ponto são encontradas menos comumente. A proteína, produto do gene *PIG-A*, parece ser uma subunidade de uma enzima com as características de uma transferase, participando nas fases iniciais da formação de uma molécula glicolipídica complexa, chamada de glicosilfosfatidilinosídeo (GPI). A síntese de GPI na HPN é deficiente nas células hematopoiéticas, podendo mesmo estar ausente e, como consequência, as múltiplas proteínas ligadas à GPI poderão não se expressar na superfície celular. Embora se desconheçam as funções de muitas dessas proteínas, as denominadas CD55 (ou DAF – “decay accelerating factor”) e CD59 (ou MIRL – “membrane inhibitor of reactiv lysis”) estão diretamente ligadas à patogenia da HPN, particularmente a última, que protege a célula do efeito lítico do sistema complemento ativado. Mecanismo semelhante parece estar envolvido na patogenia da trombose, onde a deficiência de CD55 e CD59 tornaria

as plaquetas vulneráveis à ativação pelo complemento e subsequente desenvolvimento de trombose. Os granulócitos e as plaquetas têm os mesmos defeitos de membrana dos eritrócitos, pois são igualmente muito mais sensíveis à lise pelo complemento ou anticorpos do que as células normais.

A vulnerabilidade das células hematopoéticas ao complemento não impede que a população celular HPN se expanda na membrana óssea que pode, em algum momento da evolução, atrofiar-se e transformar-se em aplásica.

Na opinião de Luzzatto e cols, o quadro clínico da HPN resulta da combinação de dois defeitos: a) mutação somática que silencia o gene PIG-A e b) outro defeito, ainda não esclarecido, que provoca hipoplasia da medula óssea. A consequência deste modelo é que apenas a mutação de PIG-A não seria suficiente para produzir o quadro clínico e, na dependência de insuficiência da medula óssea e do volume do clone HPN, a doença poderia assumir diferentes aspectos clínicos.

Quadro clínico:

As manifestações clínicas são bastante variadas e, provavelmente, se devem aos tipos e concentração das proteínas na superfície das diferentes linhagens celulares hematopoiéticas (**Tabela1**). O início geralmente é insidioso, com fraqueza progressiva, dispneia aos esforços e palidez, sintomas e sinais encontrados em todas as anemias de média intensidade. Não existe predileção racial, ambos os sexos são atingidos e a doença pode surgir em qualquer idade, mas é rara em crianças e mais frequente entre a faixa dos 30 aos 50 anos.

Situações que Devem Despertar a Suspeita de HPN
Neutropenia ou plaquetopenia associadas à hemólise
Hipoplasia de medula associada à hemólise
Hemólise adquirida sem esplenomegalia
Hemólise adquirida com teste de Coombs negativo
Trombose hepática ou mesentérica
Dor abdominal recorrente associada a citopenias
AVC sem risco conhecido

Tabela 1

Em face da existência de aspectos clínicos distintos, as características clínicas relacionadas a eles são descritas separadamente.

Anemia hemolítica na HPN:

Está sempre presente em intensidade variada. Ela pode ser discreta ou intensa, necessitando de transfusões sanguíneas e pode se instalar de forma aguda. A morfologia das células vermelhas é normal, exceto quando associada à síndrome mielodisplásica. A intensidade da hemólise depende do volume do clone HPN e este pode estar representado por 10% a 90% das células presentes. A quantidade de proteínas que protegem contra a ação do complemento na superfície das células também é um determinante da intensidade da hemólise. São fatores agravantes da hemólise intercorrências que ativem o complemento, como as infecções e reações transfusionais, vacinas e exercícios físicos. Hemólises mais intensas são exteriorizadas clinicamente por dor retroesternal, dor lombar ou abdominal, tonturas, cefaleias, mal estar geral e febre. Frequentemente o baço é palpável, mas raramente ultrapassa alguns centímetros o rebordo costal. A causa da esplenomegalia não é clara e acredita-se estar relacionada à remoção dos restos dos eritrócitos rompidos e dos complexos haptoglobina-hemoglobina existentes no plasma.

Hemoglobinúria:

A hemoglobinúria noturna deve-se à absorção de endotoxinas do intestino capazes de ativar o complemento. É caracterizada por uma primeira urina da manhã de cores que variam de vermelha clara à quase negra. A hemoglobinúria, como consequência da hemólise intravascular crônica, leva à perda urinária de ferro na forma de hemossiderina, podendo causar a eliminação de até 20mg de ferro por dia, causando uma anemia ferropriva. Esta é uma causa de espoliação que pode contribuir com a intensidade da anemia.

A hemossiderinúria é demonstrada pela reação de Perls em que, os grânulos de ferro são corados pelo azul da Prússia. Estes grânulos podem estar livres no sedimento urinário, nos cilindros ou nas células tubulares renais descamativas.

Nos episódios de hemólise aguda, devido à intensa hemoglobinúria, insuficiência renal aguda é uma complicação possível, principalmente quando associada

à desidratação. A ocorrência de pielonefrites está relacionada à resistência diminuída em casos que cursam com neutropenia importante.

A icterícia é discreta, sendo a bilirrubina levemente aumentada, não excedendo 3mg%, podendo estar dentro dos níveis normais nos casos moderados. Níveis altos traduzem geralmente complicações hepáticas ou obstruções biliares por cálculos, às vezes decorrentes da hemólise crônica.

Tromboses venosas:

Os eventos trombóticos são considerados sinais de mau prognóstico, sua ocorrência varia em diferentes grupos raciais e parece ser pouco comum nos pacientes brasileiros. A trombose venosa é predominante e raramente encontramos trombose arterial. As tromboses venosas ocorrem predominantemente nas veias porta, mesentérica e hepática. A trombose nas veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) é a mais comum na HPN. Pode ocorrer de forma aguda ou grave, quase sempre associada à crise hemolítica, sugerindo mecanismo semelhante para ambas. A forma insidiosa também acontece. O diagnóstico baseia-se na suspeita clínica de hepatomegalia dolorosa de instalação rápida e ascite, sendo confirmada pela avaliação do fluxo destas veias através da ecografia com os recursos do Doppler. Algumas vezes a trombose pode se estender à veia cava. A evolução alterna-se com exacerbações periódicas e é frequentemente fatal. Tromboses de seios venosos e veias cerebrais são complicações menos comuns, causando cefaleias e gerando um prognóstico pobre. Veias abdominais, grandes e pequenas, poderão trombosar e determinar síndromes abdominais variadas. O quadro abdominal mais comum é caracterizado por dor mais ou menos intensa, com duração de três a cinco dias, cujo quadro é de difícil comprovação. Veias esplênica, porta e mesentérica poderão ser sede de trombose, levando a quadros clínicos específicos. Raramente ocorre infarto intestinal exigindo ressecção cirúrgica. Trombose de veias da pele se traduz em áreas abauladas, dolorosas e descoradas em qualquer parte da superfície corporal e podem ser recorrentes. Episódios trombóticos podem ocorrer também nas mais variadas regiões, como membros superiores e inferiores e pulmões (onde podem causar casos esporádicos de tromboembolismo), porém, as regiões anteriormente citadas são onde ocorrem com mais frequência. Púrpura fulminante é excepcionalmente vista e pode ser fatal.

Falência da hematopoese:

Nos pacientes com HPN algum grau de citopenia é sempre encontrado. A intensidade é bastante variável, podendo mesmo exibir um quadro de sangue periférico nos níveis encontrados na anemia aplásica severa. As citopenias costumam ser estáveis e períodos ocasionais de intensificação são observados, com posterior recuperação espontânea aos valores prévios. As manifestações hemorrágicas e as complicações infecciosas dependem da intensidade das citopenias.

Diagnóstico:

Na HPN o sangue periférico não mostra qualquer anormalidade celular específica. Podemos encontrar anemia normocítica e normocrômica ou macrocítica e moderado grau de anisopoiquilocitose. Quando a perda de ferro urinária for marcante a anemia será microcítica e hipocrômica. A reticulocitose é proporcional ao grau de hemólise, porém, nos casos associados à hipoplasia medular, a reticulocitemia é discreta. Leucopenia decorrente da neutropenia é um dado constante, mas não absoluto. As plaquetas podem estar dentro dos limites normais, porém, na maioria dos casos, existe trombocitopenia, principalmente naqueles associados à aplasia medular. A bilirrubina está moderadamente elevada, mas, nos casos leves, os níveis podem estar dentro dos limites normais. O aumento da metalbumina e baixa ou ausência da haptoglobina é um dado constante relacionado à hemólise intravascular. Hemoglobinúria às vezes presente, surgindo após o sono, às vezes continuamente sem o ritmo noturno. Nos casos leves ou em fases tranquilas da doença, a hemoglobinúria pode ser indetectável. A hemossiderúria é um dado constante.

O diagnóstico mais específico baseia-se na avaliação da sensibilidade dos eritrócitos à ação hemolítica do complemento e na detecção das proteínas de membrana ligadas a GPI. O teste de Ham fundamenta-se na ativação do complemento pela acidificação do soro a um pH de 6,2, condições em que as células HPN sofrem hemólise e as normais não. Este teste é bastante específico, mas a sensibilidade não é boa nos casos com pequeno número de células HPN. O teste da sacarose também se baseia no princípio da ativação do complemento, consistindo na mistura do soro com um meio de baixa força iônica. Esta prova, ao contrário do teste de Ham, é muito sensível, porém a especificidade deixa a desejar, pois em outras doenças hematológicas pode ser positivo (anemia hemolítica autoimune, leucemias, etc..).

O diagnóstico diferencial deve ser feito de maneira que a identificação das células da HPN seja definitivamente mais sensível e específica, evitando qualquer possibilidade de indefinição entre HPN e outra doença de sintomatologia semelhante (eletroforese de hemoglobina, teste de G6PD e teste de coombs direto para descartar hemoglobinopatias, deficiência de G6PD e doença autoimune respectivamente são úteis). A disponibilidade de anticorpos monoclonais para as proteínas ligadas a GPI tornou isso possível, utilizando os recursos da citometria de fluxo (**Figura 1**). Os anticorpos monoclonais usados são para CD55 e CD59 e podem detectar plaquetas e granulócitos anormais, fato considerado importante, pois estas células, mesmo exibindo anormalidade da HPN, têm sobrevivência normal, ao contrário dos eritrócitos. Este método é considerado o mais sensível para o diagnóstico e o mais preciso para firmar a proporção da população celular anormal.

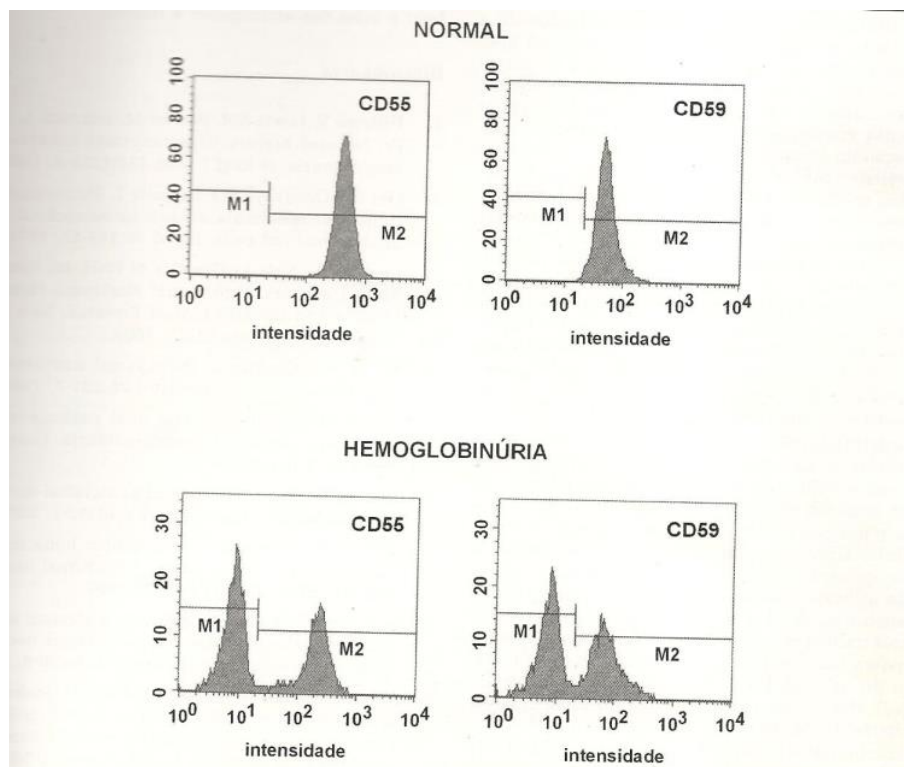


Figura 1 – Comparação da expressão de CD55 e CD59 em granulócitos de um controle normal e de um paciente com HPN.

Prognóstico:

O prognóstico desta doença varia bastante e depende principalmente da presença de trombose e do grau de falência medular, as quais podem predispor a complicações fatais, como nas tromboses hepáticas e de veias abdominais e de

complicações infecciosas e hemorrágicas respectivamente. Leucemia mielóide aguda tem sido observada em 5% dos casos aos cinco anos após o início dos sintomas. A gravidade dos casos e a sua menor ou maior sintomatologia está condicionada à maior ou menor população de eritrócitos doentes. Desta maneira existem casos discretos em que o diagnóstico é mais difícil e aqueles com sintomatologia exuberante e de mais fácil diagnóstico e prognóstico sombrio.

Tratamento:

Não existe um tratamento capaz de corrigir a anormalidade dos eritrócitos da HPN. O tratamento é planejado de acordo com as manifestações clínicas presentes, respeitando a intensidade, morbidade e riscos, e consiste no controle da anemia, correção das citopenias e tratamento e prevenção das trombozes.

O tratamento da anemia envolve sustar a ativação do complemento, repor nutrientes em deficiência e transfusões sanguíneas. A ativação do complemento pode ser inibida pelo uso de corticosteroides e a dose de 0,5mg/kg por dia costuma controlar 60% dos episódios de hemólise; nas fases agudas, as doses mais altas são muitas vezes necessárias. O efeito dos corticosteroides é rápido e por isso não se aconselha persistir no seu uso nos casos resistentes. Um tratamento emergente que atua diretamente no complemento, utiliza um anticorpo monoclonal, *eculizumab* o qual se liga ao C5 inibindo sua ativação. Estudos iniciais comprovam a segurança deste anticorpo com uma diminuição efetiva nos episódios de hemólise e hemoglobinúria, embora o seu uso ainda esteja restrito a ensaios clínicos.

A administração de ferro é aconselhada, pois a espoliação deste elemento pela hemoglobinúria comumente conduz à sua deficiência. Não é incomum ocorrer episódios de hemólise alguns dias após o início da reposição de ferro, devido ao grande número de células HPN liberadas na medula óssea em recuperação da carência de ferro. Nesses casos a realização de transfusões de sangue é importante pois, além de colocarem uma população de hemácias normais na circulação, diminuem, como sabemos, a atividade reprodutora da medula óssea, evitando assim, o maior número de células doentes na circulação. O risco de hemossiderose sistêmica é menor nos pacientes politransfundidos pelo equilíbrio com a perda de ferro urinária.

Os pacientes, sempre que possível, devem ser instruídos quanto à emergência no tratamento da trombose, especialmente a de localização abdominal, pois nas fases iniciais ela pode ser rapidamente revertida com agentes trombolíticos (ativador do plasminogênio tissular). Após este tratamento inicial, heparina deve ser usada seguida pelo uso de anticoagulante oral (cumarínicos) por um período superior a seis meses. A síndrome de Budd-Chiari costuma ser recidivante e muitas vezes de difícil controle.

O transplante alogênico de medula óssea seria o tratamento ideal para a restauração completa da hematopoese. Os resultados demonstram não apenas melhora nos sintomas como benefício quanto ao aumento de sobrevida. No entanto, diante das limitações deste procedimento relacionadas à eventual inexistência de doadores, idade não apropriada e a mortalidade ligada ao transplante, reserva-se esta modalidade de tratamento para os casos com doador familiar HLA inteiramente compatível, que apresentem citopenia grave, com risco de hemorragia fatal e infecções pela intensidade da trombocitopenia e granulocitopenia. O transplante também deve ser considerado naqueles pacientes que exigem transfusões repetidas e sem resposta a outros agentes. Imunossupressores como a globulina antilinfocítica e ciclosporina A e podem determinar recuperação parcial das citopenias.

RESUMO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica geneticamente adquirida onde uma mutação ocorre nas células tronco hematopoéticas dos pacientes, gerando eritrócitos com um defeito de membrana que os torna muito sensíveis à ação do sistema complemento, acarretando em sua destruição (lise). Possui manifestações clínicas variadas, porém apresenta três aspectos clínicos distintos relacionados à hemólise, falência da hematopoese e eventos trombóticos, todos com diferentes intensidades, dependendo do grau do defeito na membrana das células, intercorrências que ativem o complemento (febres e reações transfusionais), fatores etários (mais frequente entre os 30 e 50 anos) e raciais. A anemia hemolítica está sempre presente e causa o sintoma mais característico e que resultou na definição que deu nome à doença, a hemoglobinúria noturna, além de outros sintomas típicos (icterícia, anemia hipocrômica, hemossiderinúria, etc...). O diagnóstico deve ser feito de maneira a diferenciar a HPN de outras anemias hemolíticas e basear-se na sensibilidade

dos eritrócitos à ação hemolítica do complemento. Testes como os de Ham e Sacarose já foram amplamente usados, porém não são os testes ideais devido à suas baixas sensibilidade e especificidade. A citometria de fluxo usando-se anticorpos monoclonais é o método de diagnóstico mais completo e indicado. O tratamento é planejado de acordo com as manifestações clínicas, pois não existe um tratamento capaz de corrigir a anormalidade dos eritrócitos da HPN. O prognóstico desta doença é bastante variável e depende da presença e intensidade dos eventos clínicos. Os mais temidos são as trombooses e falência medular, que podem gerar um mau prognóstico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 – Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. *Hematologia: fundamentos e prática*. Editora Atheneu, São Paulo, 2004.
- 2 – Monteiro HM. *Medicina interna: hematologia*. Editora Sarvier, São Paulo, 1984.
- 3 – Bain BJ. *Células Sanguíneas: um guia prático*. Editora Artmed, 2ª Ed. 1997.
- 4 – Oliveira HP. *Hematologia clínica*. Livraria Atheneu. Rio de Janeiro – São Paulo, 1978.