

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

21ª TURMA DE ESPECIALIZAÇÃO EM HEMATOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

Fernanda da Silva Gomes (PÓS GRADUANDA)

Professor Dr. Paulo César Naoum

Professor Dr. Flávio Augusto Naoum

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA - DA FISIOPATOLOGIA AO TRATAMENTO

INTRODUÇÃO

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal de células-tronco hematopoiéticas que se manifesta com anemia hemolítica, insuficiência medular e trombose, portanto, pode afetar eritrócitos, leucócitos, trombócitos e provavelmente algumas células endoteliais. Sua incidência não é realmente conhecida, mas estimada em 0,1–0,2/100.000 pessoas/ano. Além disso, a HPN se associa frequentemente a outras condições hematológicas como anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica.

Uma das primeiras descrições de HPN foi feita pelo Dr. Paul Strübing, que em 1882 descreveu um homem de 29 anos que apresentava fadiga, dor abdominal e paroxismos noturnos graves de hemoglobinúria. Strübing deduziu que a hemólise estava ocorrendo intravascularmente quando o plasma do paciente ficou vermelho após ataques graves de hemoglobinúria. Relatos posteriores de Marchiafava e Micheli levaram ao epônimo, síndrome de Marchiafava-Micheli, mas foi Enneking, em 1925, quem introduziu o termo hemoglobinúria paroxística noturna.

FISIOPATOLOGIA



As células-tronco hematopoiéticas adquirem uma mutação somática em um gene ligado ao X: o fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A). Esse gene é necessário para a síntese da âncora glicosil fosfatidilinositol (GPI), necessária para fixar algumas proteínas à membrana celular.

A falta de síntese da âncora GPI leva à subexpressão de uma variedade de proteínas na superfície das células-tronco hematopoiéticas e em todas as linhagens celulares que são geradas por ela. Por esse mecanismo, observa-se a falta de duas importantes proteínas reguladoras do complemento na superfície celular: 'fator acelerador de decaimento' (DAF), também chamado de 'CD55' e 'inibidor de membrana de lise reativa' (MIRL), também chamado de 'CD59'. Assim, as hemácias são mais vulneráveis à ação do complemento. Isso leva a uma hemólise intravascular mediada pelo complemento (ver Fig.1)

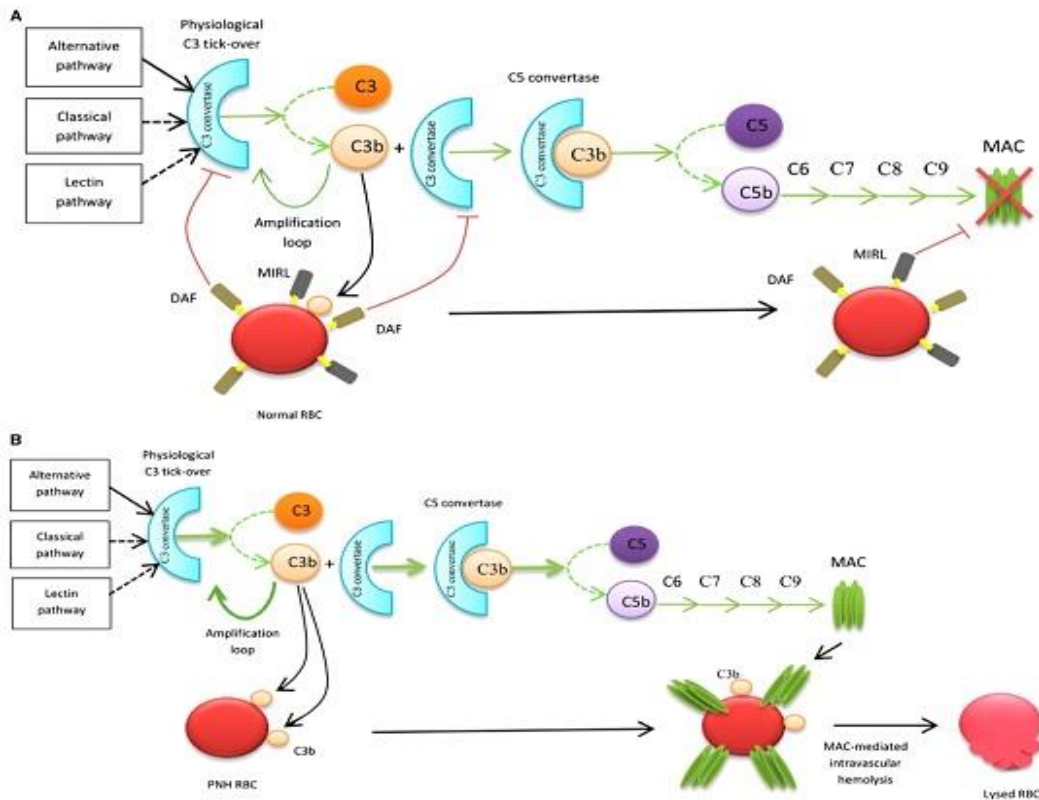


Figura 1

Ação do complemento em indivíduos saudáveis (A) e pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) (B). (A) Devido à presença das proteínas de membrana MIRL e DAF, uma hemácia normal é protegida da ativação do complemento. (B) A deficiência de MIRL e DAF torna as hemácias sensíveis ao ataque do complemento, resultando em hemólise. RBC, glóbulos vermelhos, MAC, complexo de ataque à membrana, DAF, fator acelerador de decaimento.

Como resultado, uma alta concentração de hemoglobina livre é encontrada no plasma, responsável pela eliminação do óxido nítrico (NO). A depleção de NO causa a maioria dos sintomas experimentados por pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A distonia do músculo liso é responsável pela disfagia e dor abdominal. A disfunção erétil é frequente. A depleção de NO também pode contribuir para o desenvolvimento de constrição arterial, levando à redução do fluxo sanguíneo para os rins (com insuficiência renal), hipertensão arterial e hipertensão pulmonar (associada a embolia pulmonar frequente, mas subdiagnosticada).

Na HPN, observa-se uma expansão clonal não maligna da linhagem de células hematopoiéticas mutadas. Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar essa evolução. Apesar da falta de estudos que o demonstrem, a explicação mais aceita é a hipótese de duas etapas. O primeiro passo é a ocorrência da mutação PIG-A. Neste momento, não há expansão clonal e o paciente encontra-se assintomático. Uma lesão na medula óssea normal (segunda etapa) é então necessária, o que leva a uma ativação de células T e células NK. As células hematopoiéticas não mutadas em PIG-A, mas lesionadas, são destruídas por este ataque imunológico, mas as células mutadas em PIG-A escapam. Isso provavelmente se deve à ausência de peptídeos direcionados ancorados em GPI ou moléculas acessórias necessárias para o ataque de células T nas células mutantes PIG-A. Isso torna as células PNH resistentes à citotoxicidade mediada por células T. O resultado é uma falha da medula óssea e uma expansão clonal das células PIG-A-mutadas.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

A hemólise crônica traz grande morbidade para os pacientes afetados. Eles se queixam de letargia, astenia, mialgia difusa e perda da sensação de bem-estar, o que significativamente reduz a qualidade de vida. 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. Existe ainda evidência de redução de função renal pelo depósito de hemossiderina no parênquima renal e, como já foi dito, parece haver correlação entre hemólise e episódios tromboembólicos.

A hemólise pode ser monitorada pelos níveis séricos da enzima desidrogenase láctica (DHL), liberada em situações de destruição de hemácias. Esta enzima está tipicamente aumentada em pacientes com HPN, podendo chegar a até 20 vezes o limite superior da normalidade durante paroxismos graves

DIAGNOSTICO

Todos os pacientes com anemia hemolítica crônica adquirida e teste de Coombs negativo, especialmente aqueles com hemoglobinúria, devem ser investigados para HPN.

Para o diagnóstico, inicialmente eram utilizados ensaios que avaliam hemólise de eritrócitos submetidos a condições que normalmente não geram hemólise. O teste da hemolisina ácida (teste de Ham) é um teste fácil e prontamente disponível que pesquisa hemólise em eritrócitos incubados com plasma levemente ácido (pH 6,2). A acidificação do plasma ativa o complemento, que hemolisa células sensíveis. Sua especificidade é de 100%, porém tem baixa sensibilidade e não pode ser utilizado para medir tamanho de clone.

O teste da sensibilidade à lise por complemento utiliza um número conhecido de eritrócitos sensibilizados com anticorpo tratados com soro normal e quantidades conhecidas crescentes de complemento. A quantidade de complemento necessária para lisar 50% dos eritrócitos é utilizada como índice para a quantificação da sensibilidade pelo complemento. A descrição deste teste possibilitou a observação de duas populações em pacientes com HPN: uma com grande sensibilidade à lise por quantidades ínfimas de complemento, atualmente chamado de clone HPN III, e outra com sensibilidade pouco aumentada em relação a células normais (clone HPN II). Apesar de ser um teste muito preciso, é de grande dificuldade técnica, não estando disponível na maior parte dos laboratórios.

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

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 sobrevida 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. (fig. 2)

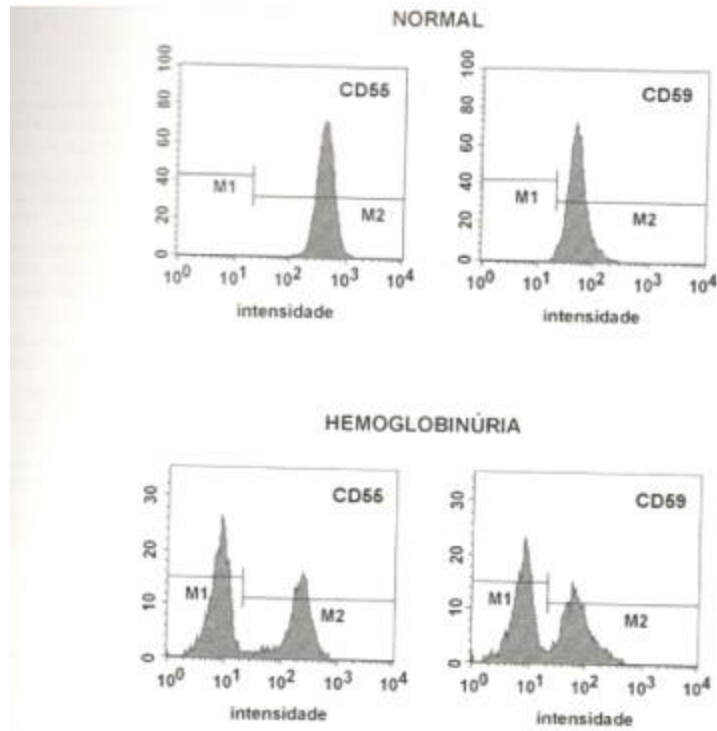


Figura 2 – Comparação da expressão de CD55 e CD59 em granulócitos de um controle normal e de um paciente com HPN.

TRATAMENTO

Pacientes com HPN são com frequência ferropênicos, pela perda constante de ferro na urina (hemossiderinúria e hemoglobinúria). Assim, muitas vezes é necessária a reposição deste elemento, já que a deficiência de ferro limita a eritropoese. Além disso, recomenda-se também a reposição de folatos, que são espoliados pela eritropoese aumentada secundária à hemólise crônica.

A associação entre hemólise contínua e hematopoese ineficaz pode levar à dependência transfusional. Além de aumentar a concentração de hemoglobina, transfusões podem reduzir hemólise a partir da supressão da eritropoese normal e clonal. Apesar de toda a tecnologia envolvida nos processos de hemoterapia da atualidade, com a crescente preocupação em evitar as principais complicações transfusionais, incluídas aí infecções crônicas passíveis de transmissão pelo sangue, hemotransfusão ainda é um procedimento de risco. Assim, o ideal é restringir as transfusões ao mínimo necessário. Em pacientes com grande componente de hematopoese ineficaz, a sobrecarga de ferro passa a ser um problema relevante, inclusive com necessidade de uso crônico de quelantes

Em pacientes com anemia aplásica grave e sintomas mais relacionados a esta doença que à própria HPN, indica-se em primeira linha tratamento imunossupressor ou transplante de células-tronco hematopóéticas alogênicas (TCTHa) sendo O único tratamento curativo para HPN, porém este está associado a morbimortalidade considerável.

CONCLUSÃO

Pacientes com anemia hemolítica adquirida Coombs-negativa, trombozes inexplicadas especialmente em sítios pouco comuns, citopenias e síndromes de falência medular, disfagia, odinofagia, dores abdominais e impotência sexual masculina sem causa aparente devem ser submetidos à pesquisa para HPN. Tendo em vista os avanços recentes no entendimento da doença, sua alta morbimortalidade e a disponibilidade de tratamentos eficazes, inclusive com potencial de cura, é fundamental que os médicos pensem neste diagnóstico. Os portadores de HPN podem se beneficiar amplamente dos tratamentos disponíveis, com redução do risco de sequelas graves e melhora considerável da qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

Arruda, Martha Mariana de Almeida Santos et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2010, v. 56, n. 2 [Acessado 28 Abril 2022] , pp. 214-221. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200022>>. Epub 13 Maio 2010. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302010000200022>.

Brodsky RA. Hemoglobinúria paroxística noturna. Sangue . 2014;124(18):2804-2811. doi:10.1182/sangue-2014-02-522128

Devalet, B., Mullier, F., Chatelain, B., Dogné, J.-M. e Chatelain, C. (2015), Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna: uma revisão. Eur J Haematol, 95: 190-198. <https://doi.org/10.1111/ejh.12543>