

Hemoglobinúria Paroxística Noturna: da etiologia ao diagnóstico – uma revisão

Letícia Freitas de Almeida

Resumo: A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença clonal, rara e adquirida de células tronco hematopoiéticas, que são afetadas por uma mutação no gene *PIG-A*. A HPN pode ser dividida em três grupos: clássica, associada a outros distúrbios primários da medula óssea e subclínica. As manifestações clínicas são fadiga, dor abdominal, disfunção erétil e espasmos esofágicos. O diagnóstico pode ser feito a partir do teste de HAM, que apresenta baixa sensibilidade, ou por citometria de fluxo, que é o método mais utilizado.

Palavras chave: Hemoglobinúria paroxística noturna; hemoglobinúria; diagnóstico; tratamento.

1 INTRODUÇÃO

A Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um tipo de anemia hemolítica adquirida não imune em que ocorre hemólise intravascular devido a não produção de uma proteína chamada Glicosilfosfatidilinositol (GPI). A falta dessa proteína, deixa não somente as hemácias, como também plaquetas e leucócitos susceptíveis a ação do sistema complemento (BRODSKY, 2008; NAOUM, 2017).

São poucos os dados epidemiológicos, e uma das causas é o difícil diagnóstico. É uma doença rara, nos Estados Unidos estima-se 1 a 5 casos em cada um milhão de habitantes (ARRUDA et al., 2010; ALENCAR, GUIMARÃES, BRITO JUNIOR, 2016). A HPN atinge pessoas de qualquer faixa etária, porém é mais comum entre 40 e 50 anos (ABRALE, 2016).

No aspecto clínico, a HPN cursa com hemólise intravascular, falência da medula óssea e trombose (HILL, RICHARDS, HILLMEN, 2007; MACIEL, 2016). A hemólise intravascular leva a sintomas de fadiga, dor abdominal, disfunção erétil e espasmos esofágicos (RODRIGUES, 2011; BRODSKY, 2014). A leucopenia e hemoglobinúria agravam ainda mais a doença, devido a perda urinária de ferro e aumento do risco de infecções (PARKER et al., 2005; CORREIA et al., 2016).

O diagnóstico da HPN pode ser realizado utilizando o teste de HAM, que é o teste de sensibilidade celular á lise por complemento em meio acidificado, ou por citometria de fluxo, onde mostrará a ausência dos marcadores CD55 e CD59 (NAOUM, 2017).

2 OBJETIVOS

O presente estudo foi escrito a partir de revisão de literatura, utilizando os descritores Hemoglobinúria Paroxística Noturna, Fisiopatologia, Diagnóstico, Tratamento. Os artigos foram pesquisados na base de dados SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e PubMed (*U. S. National Library of Medicine*). Além da utilização de artigos, também foram usados livros como parte integrante do levantamento bibliográfico.

3 ETIOLOGIA

A HPN é uma rara doença clonal adquirida de células tronco hematopoiéticas onde ocorre uma mutação no gene PIG-A (fosfatidilinositolglican A) que está localizado no cromossomo X (TOMITA, 1999; ALEGRETTI et al., 2009). Esse gene é essencial para a formação da ancora GPI, que tem como função manter aderidas a membrana plasmática várias proteínas que desempenham diferentes funções (MATHIEU et al., 1995; ARRUDA et al., 2010).

Como consequência, as células sanguíneas originadas desse clone HPN vai apresentar algum grau de deficiência dessas proteínas, podendo ser parcial (onde as células HPN serão do tipo II, ou seja, terão 10% de expressão normal) ou total (onde as células HPN serão do tipo III e possuem completa ausência da proteína) (HILLMEN et al., 2006).

Dentre essas proteínas tem-se acetilcolinesterase, fosfatase alcalina leucocitária, CD55, CD59, CD24, CD67 e CD52. Na HPN essas proteínas encontram-se deficientes ou ausentes, tornando as células afetadas mais susceptíveis às funções do sistema complemento (HUGEL et al., 1999; MACIEL, 2016). O sistema complemento é composto por mais de 30 proteínas séricas que são ativadas em forma de cascata e resultam em produtos que possuem diversas propriedades, dentre elas a lise celular (ALEGRETTI et al., 2009; ARRUDA et al., 2010).

As proteínas CD55 (proteína reguladora da decomposição do complemento) e CD59 (proteína inibidora da lise reativa de membrana) tem como função a ativação da cascata do sistema complemento. Normalmente, são as mais expressas, em termos numéricos, e estão presentes em todas as linhagens hematopoiéticas. A deficiência de ambas na HPN é o que as tornam mais importantes, pois explica a hemólise intravascular (SANTOS, 2013; BRODSKY, 2014).

4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A HPN pode ser dividida em três grupos: **HPN clássica:** apresenta hemólise intravascular, identificada pela reticulocitose, aumento de desidrogenase láctica (LDH) e bilirrubina indireta. É comum apresentar grande número de clones de granulócitos no momento do diagnóstico e sem outra patologia medular, plaquetas e neutrófilos costumam estar dentro dos valores normais, e a medula óssea também apresenta celularidade normal. **HPN associada a outros distúrbios primários da medula óssea:** está comumente associada a anemia aplástica e mielodisplasia. Apresenta hemólise intravascular, contagem de reticulócitos baixa e o tamanho de clones de granulócitos HPN

é inferior a 30%. **HPN subclínica:** não possui evidência clínica e laboratorial de hemólise, porém pequenas populações de células hematopoiéticas apresentam deficiência em proteínas ancoradas ao GPI. O tamanho dos clones de granulócitos HPN é inferior a 1% (SANTOS, 2013; DEZERN, BOROWITZ, 2018; BERNARDO, VIANA, 2019).

Muitas das manifestações clínicas da HPN são causadas pela perda de óxido nítrico (ON) nos tecidos. Este, tem função de manter o tônus da parede vascular e limitar a ativação plaquetária (BRODSKY, 2008). A hemoglobina livre, resultante da hemólise intravascular, tem alta afinidade pelo ON, diminuindo assim seu nível plasmático e levando as manifestações clínicas como astenia, dor abdominal, disfagia e impotência sexual (ROSSE, HILLMEN, SCHREIBER, 2004).

Os pacientes com HPN possuem uma tendência a trombose, mecanismo que ainda não é muito bem explicado, mas está relacionado aos surtos hemolíticos. As evidências são que a hemólise contribua para esse evento tromboembólico, pois está envolvida na ação na ativação e agregação plaquetária (HILL, RICHARDS, HILLMEN, 2007; ARRUDA et al., 2010).

5 DIAGNÓSTICO

Quando se tem uma suspeita de anemia hemolítica, a HPN não é investigada de imediato, devido a sua baixa incidência. Para se iniciar a pesquisa de HPN é levado em consideração alguns sinais e sintomas clínicos e resultados de exames realizados inicialmente, que são eles: resultados de coombs negativo, marcadores laboratoriais de hemólise elevados, hemoglobinúria, pacientes com anemia aplástica ou síndrome mielodisplásica. O tromboembolismo não se enquadra na triagem de rotina para HPN, pois é uma manifestação clínica incomum, mas é recomendado em casos de trombose em lugares incomuns (PARKER et al., 2005; BERNARDO, VIANA, 2019).

Até a década de 90, dois testes eram muito utilizados no diagnóstico da HPN. O teste de hemólise ácida (HAM) era realizado incubando os eritrócitos em um meio de soro acidificado, esse meio ativa o sistema complemento levando a hemólise das células com fenótipo de HPN. O teste da Sacarose também leva a hemólise de eritrócitos sensíveis, pois a sacarose ativa o circuito clássico do complemento. Ambos os testes possuem baixa sensibilidade, e podem dar resultados falso negativos em pacientes com clones pequenos, que passaram por crises de hemólise ou transfusão de sangue (BRODSKY, 2009; FREITAS, 2016)

A citometria de fluxo é o método mais utilizado no diagnóstico da HPN, pois pode detectar a diminuição de GPI nas células. São utilizados anticorpos monoclonais específicos, e os mais empregados no diagnóstico da HPN são anti-CD59 e anti-CD55, que já são suficientes para fechar o diagnóstico. Porém, outros anticorpos também podem ser utilizados, são eles: CD24, anti-CD58, anti-CD16, anti-CD14, anti-CD48 (MODESTO et al., 2006; ARAUJO et al., 2019).

6 CONCLUSÃO

A HPN é uma doença rara que pode levar o paciente a uma sintomatologia, ou estar relacionada a um distúrbio da medula óssea, ou ainda se apresentar de forma subclínica. A citometria de fluxo é o método mais utilizado para o diagnóstico da HPN.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRALE, Hemoglobinúria Paroxística Noturna – HPN, 2016, <http://abrale.org.br/hpn/o-que-e-hpn><acesso em: 05/05/2020>.

ALEGRETTI, AP et al. O papel das proteínas reguladoras do complemento CD55/CD59 em células de sangue periférico de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Rev Bras Reumatol.** V.49, n. 3, 2009, 276-87.

ALENCAR, RCB., GUIMARÃES, AM., BRITO JUNIOR, LC. Report of a case of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) with complex evolution and liver transplant. **J Bras Patol Med Lab.** V. 52, n. 5, 2016, 307-311.

ARAUJO, FC. Considerações sobre hemoglobinúria paroxística noturna (hpn): diagnóstico e tratamento. **Revista da Faculdade de Educação e Meio Ambiente.** V. 10, n. 1, 2019, 54-61.

ARRUDA, MMAS et al. Hemoglobinúria Paroxística Noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Rev. Associação Médica Brasileira,** V. 56, n. 2, 2010, 214-21.

BERNARDO, CRS., VIANA, D. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas hemoglobinúria paroxística noturna. 2019. Portaria conjunta.

BRODSKY, RA. Narrative Review: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Physiology of Complement-Related Hemolytic Anemia. **Annals of Internal Medicine.** V. 148, 2008, 587-595.

BRODSKY, RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. **The American Society of Hematology.** V. 113, n. 26, 2009.

BRODSKY, RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. **The American Society of Hematology.** V. 124, n. 18, 2014.

CORREIA, RP et al. Avanços técnicos no diagnóstico e no monitoramento de hemoglobinúria paroxística noturna por citometria de fluxo. **Einstein.** V. 14, n. 3, 2016, 366-73.

DEZERN, AE, BOROWITZ, MJ. ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 1 – Clinical Utility. **International Clinical Cytometry Society.** V. 94, 2018, 16-22.

FREITAS, CDFL. Hemoglobinúria Paroxística Noturna – Revisão de Literatura. 2016. Dissertação – Universidade do Porto, Porto.

HILL, A., RICHARDS, SJ., HILLMEN, P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. **Journal of Haematology,** V. 137, 2007, 181–192.

HILLMEN, MBP et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. **The new england journal of medicine.** V. 355, n. 12, 2006.

HUGEL, B et al. Elevated Levels of Circulating Procoagulant Microparticles in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia. **The American Society of Hematology**. V. 93, n. 10, 1999, 3451-3456.

MACIEL, LMP. Efeitos do eculizumab na terapia da hemoglobinúria paroxística noturna: revisão sistemática. 2016. Monografia – Universidade Federal da Bahia, Salvador.

MODESTO, TM et al. Importância e vantagem da citometria de fluxo frente aos testes de triagem no diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna. **Rev. bras. hematol. hemoter**. V. 28, n. 4, 2006, 275-279.

NAOUM, FA. Doenças que alteram os exames hematológicos. 2º edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

MATHIEU, D et al. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**. V. 85, n. 3, 1995, 3283-8.

PARKER, C et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. **The American Society of Hematology**. V. 106, n. 12, 2005.

RODRIGUES, BMT. Fisiopatologia, diagnóstico e novas terapêuticas da hemoglobinúria paroxística noturna. 2011. Artigo de revisão bibliográfica – Universidade do Porto, Portugal.

ROSSE, WF., HILLMEN, P., SCHREIBER, AD. Immune-Mediated Hemolytic Anemia. **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**. V. 1, 2004, 48-62.

SANTOS, DACF. Pesquisa de clones de hemoglobinúria paroxística noturna em medula óssea de síndromes mielodisplásicas. 2013. Dissertação – Instituto Politécnico de Coimbra, Coimbra.

TOMITA, M. Biochemical background of paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. **Elsevier Science**. 1999, 269-286.