

ATUALIZAÇÃO DE TEMA



Hemoglobinúria Paroxística Noturna: Revisão de Literatura

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Literature Review

Bianca Romeo^{1*}, Maura Alice Santos Romeo²

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; ²Serviço de Hematologia
do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença rara relacionada ao cromossomo X, produzindo hemácias, leucócitos e plaquetas anômalos. Quando o sistema complemento é ativado pela agressão de patógenos, ocorre hemólise (manifestação mais evidente na HPN) e destruição destas células. O tratamento da HPN há pouco era de suporte através de hemoterápicos (anticoagulantes) e a expectativa de vida era em torno de 10 anos. Entretanto, com o advento das terapias-alvo (mabes), além da melhora da qualidade de vida dos portadores da doença, a expectativa de vida melhorou sensivelmente.

Palavras-chave: Hemoglobinúria Paroxística Noturna; Hemólise; Anticorpos Monoclonais.

Correspondence addresses:

Dra. Bianca Romeo
mauraromeo@yahoo.com.br

Received: March 10, 2024

Revised: May 15, 2024

Accepted: May 28, 2024

Published: June 30, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2024 by Santa Casa
de Misericórdia da Bahia.
All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare X-linked disorder that produces abnormal red blood cells, leukocytes, and platelets. When the complement system is activated by pathogen aggression, hemolysis occurs—most evident in PNH—leading to the destruction of these cells. Until recently, PNH treatment primarily involved hemotherapy (anticoagulants), with a life expectancy of around 10 years. However, targeted therapies (monoclonal antibodies) have significantly improved the quality of life and life expectancy for individuals with PNH.
Keywords: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Hemolysis; Monoclonal Antibodies.

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma rara, com relatos de incidência na literatura de 1 a 2 casos por 1.000.000 de habitantes.¹ Apesar de ter etiologia genética, a HPN é uma doença adquirida por alteração ligada ao cromossomo X.² Essa alteração, entretanto, se restringe às células somáticas, não sendo hereditária e, portanto, não encontrada nas células germinativas. No caso da HPN, as células somáticas acometidas pela mutação são as progenitoras da linhagem hematopoética na medula óssea.²

A mutação ocorre no gene chamado Fosfatidilinositol N-acetilglicosaminotransferase subunidade A (PIG-A), localizado no cromossomo X, e causa uma redução ou ausência total da expressão das proteínas conhecidas como glicosilfosfatidilinositol (GPI).³ As proteínas GPI funcionam como âncoras nas membranas das hemácias, fixando a elas os inibidores do sistema complemento. O CD 55 e CD59 são exemplos desses

inibidores do complemento, que são fixados à membrana, com a função de impedir a destruição de células sanguíneas pela ação lítica do sistema complemento. Sem as âncoras GPI, o CD55 e CD59 não conseguem se fixar na membrana de hemácia, leucócitos e plaquetas para exercer essa proteção e, como consequência, as células HPN são destruídas quando o complemento é ativado (Figura 1).⁴

HPN e o Sistema Complemento

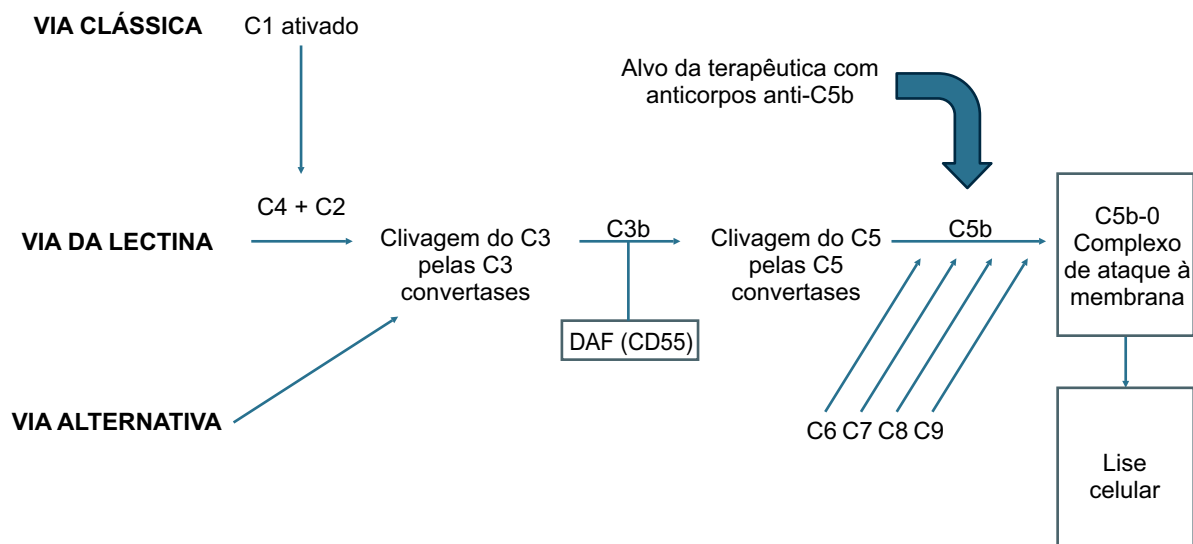
O sistema complemento é uma das nossas principais linhas de defesa contra agressões externas. Ele pode ser ativado pela via clássica ou alternativa a partir de estímulos como agressão por agentes infecciosos. Após ativação, segue uma cascata que culmina na lise de bactérias e vírus. As hemácias saudáveis são protegidas da lise pelo complemento por antígenos como o CD55 e CD59, que são ancorados na membrana da hemácia pelas proteínas GPI.⁴ A mutação do gene PIG-A com deficiência das âncoras GPI na célula tronco hematopoética gera uma população de hemácias, leucócitos e plaquetas HPN, ou seja, anômala.³ Apesar da hemólise ser a manifestação clinicamente mais evidente na HPN, os granulócitos e plaquetas HPN também são destruídos pelo complemento.^{2,3}

Quadro Clínico

Apesar de um quadro clínico variável, a anemia hemolítica intravascular com o escurecimento da urina, pela hemoglobinúria, costuma ser o sinal que mais leva à investigação de HPN.^{5,6} Acredita-se que alterações no pH sanguíneo à noite com ativação do complemento seja responsável pela referência da hemoglobinúria observada frequentemente no período noturno ou nas primeiras horas da manhã. Trombose em sítios incomuns apesar de não ser um sintoma frequente é a maior causa de mortalidade na HPN.⁷ Sugere-se investigar HPN em pacientes com trombos hepáticos, esplênicos e cerebrais. A exata fisiopatologia da trombose em HPN não está esclarecida, porém, postula-se que alterações inflamatórias pela clivagem de C5A por C5, associado a substâncias liberadas pela hemólise sejam os principais fatores responsáveis pelo ambiente pró-trombótico nesses pacientes.⁵⁻⁷

As citopenias de etiologia multifatorial, mas sobretudo por alterações relacionadas a hematopoiese, podem estar presentes no diagnóstico ou durante a evolução da doença.^{6,7} A associação de HPN com aplasia de medula (AA) e mielodisplasia (SMD) é comum. Clones HPN são encontrados em cerca de 30-40% desses pacientes, sendo hoje mandatória

Figura 1. Ativação do sistema complemento.



a pesquisa de HPN em todos os pacientes com AA e SMD antes de definir a terapia.⁶ O motivo da associação da AA com HPN é desconhecido, porém o tratamento do clone HPN acaba sendo necessário em algum momento da evolução da aplasia.⁵⁻⁷

Tratamento

O tratamento da HPN no passado era basicamente de suporte hemoterápico com uso de anticoagulantes quando indicado, e a expectativa média de vida dos pacientes após o diagnóstico era em torno de 10 anos.⁶ Atualmente esse panorama melhorou com o avanço no conhecimento da biologia da doença e o advento das terapias-alvo.⁸

Ecuzumabe foi a primeira droga-alvo no novo cenário de tratamento da HPN e é um anticorpo monoclonal inibidor da fração C5 do complemento.⁸ Com o bloqueio de C5, impede-se a clivagem de C5a e a ativação fase terminal da cascata do complemento, evitando a lise intra-vascular das hemácias e demais células hematopoiéticas do clone HPN (Figura 2).⁸ Os pacientes melhoram os sintomas relacionados à hemólise, com melhora da hemoglobina, da fadiga, além de redução da morbimortalidade por trombose.^{8,9} Uma desvantagem é a necessidade de uso intravenoso a cada 15 dias de forma contínua, e o alto custo da droga. O Ravalizumabe já é uma anticorpo de segunda geração de inibidores da fração C5 com ação semelhante ao Ecuzumabe, porém com meia vida mais longa e uso a cada 8 semanas, o que melhora a qualidade de vida dos pacientes.^{8,9}

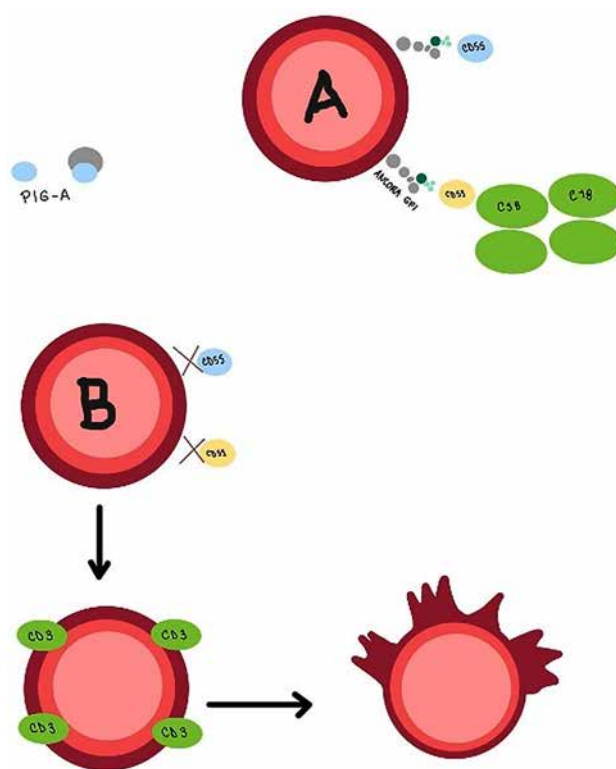
A despeito da melhora importante dos sintomas e da expectativa de vida após o advento das novas drogas, alguns pacientes em uso de ecuzumabe ainda mantém dependência de transfusão causada pela manutenção de hemólise extra-vascular ou escape de C5 e falha no controle da hemólise intravascular. Para esses casos, a associação com inibidores de C3 já tem sido indicada.¹⁰ Novas drogas com alvo em

componentes mais próximos do complemento, e de uso oral, já estão disponíveis ou em fase de estudos. O transplante de medula óssea ainda figura como opção terapêutica e como único tratamento curativo para HPN, mas considerando a elevada morbimortalidade deve ser reservado para pacientes específicos após falha das novas terapias disponíveis.^{1,8}

Conclusão

Apesar da melhora da expectativa e na qualidade de vida dos pacientes com HPN, ainda existe um longo caminho a seguir, não apenas no tratamento, mas sobretudo no diagnóstico. Pacientes com HPN apresentam em média 10 anos de queixas clínicas da doença e passam por diversos especialistas até conseguirem ter o diagnóstico. Assim, capacitação e conscientização das diversas especialidades

Figura 2. (A) Hemácia normal. (B) Hemólise induzida pela ativação do complemento nas células HPN.



médicas para a pesquisa de HPN nos casos indicados, permitirá diagnóstico mais precoce, melhor tratamento, redução de complicações e o conhecimento da real incidência desta doença

Referências

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine* 1995 Nov 9;333(19):1253–8.
2. Miyata T, Takeda J, Iida Y et al. The cloning of PIG-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science* 1993;259:1318-20.
3. Medof ME. Inhibition of complement activation on the surface of cells after incorporation of decay-accelerating factor (DAF) into their membranes. *Journal of Experimental Medicine* 1984 Nov 1;160(5):1558–78.
4. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009 Apr 23;113(17):4094–100.
5. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014 Oct 30;124(18):2804-11. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237200; PMCID: PMC4215311.
6. Rotoli B, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Baillieres Clin. Haematol.* 1989;2:113-38.
7. Schrezenmeier M, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, Amanda Wilson A, Shayan G, Maciejewski JP. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505–1514.
8. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2021 Mar 11;137(10): 1304–1309.
9. Hillmen P, Muus P, Dührsen U et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2007;110(12).
10. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2020;106(1):230-237.