

RELATO DE CASO: HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

CASE REPORT: PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA

JOICE FÁTIMA LAUREANO MARTINS DA SILVA ¹ ; KAMILLA MILIONE NOGUEIRA REIS ¹ ;
BÁRBARA ALVES GANDRA ^{1a} ; MARIANY MILIONE NOGUEIRA REIS ¹ ;
DANIEL MENDES DE ALMEIDA ¹ ; RAPHAEL CONTELLI KLEIN ²



^a barbaragandra@yahoo.com.br

¹ Discente de Medicina - UNIFAGOC | ² Docente UFOB – Centro das Ciências Biológicas e da Saúde

RESUMO

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara e de difícil diagnóstico, ocasionada por uma mutação somática espontânea do gene PIG-A, localizado no cromossomo X. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente portador de HPN e suas dificuldades frente ao tratamento. **Métodos:** As informações foram obtidas por meio de anamnese, exame físico e imagens. **Resultado:** Paciente do sexo masculino, 31 anos, branco, atendido em março de 2013 com quadro de palidez progressiva, fraqueza e dispneia aos médios esforços, quadro de colecistite e pancitopenia leve, sendo realizado tratamento conservador. Meses depois evoluiu com cefaleia, evidenciando-se trombose do seio venoso após AngioRNM, acompanhada de episódios de urina de cor escura e dor abdominal; após citometria de fluxo foi confirmado o diagnóstico HPN. O tratamento ocorreu por meio da reposição de ferro, uso de ácido fólico e transfusões. No entanto, o tratamento mais eficaz é o uso de anticorpo monoclonal, Eculizumab (Soliris®), um dos medicamentos mais caros do Brasil, fornecido por ação judicial. Assim, o paciente fez uso do Eculizumab por três anos, o que levou a melhora espontânea. Após esse período, o Brasil passou por crise e com isso houve uma irregularidade no fornecimento de medicamentos para doenças raras; foi cessado o fornecimento do Eculizumab, resultando em óbito do paciente por complicações do HPN em 2017. **Conclusão:** Mediante a problemática exposta é importante políticas públicas que garantam que esses pacientes tenham acesso constante a esses medicamentos extremamente caros em prol da manutenção da vida.

Palavras-chave: Hemoglobina Paroxística Noturna. Pancitopenia. Citometria de fluxo.

ABSTRACT

Introduction: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare and difficult to diagnose disease, caused by a spontaneous somatic mutation of the PIG-A gene located on the X chromosome. **Objective:** To report the case of a patient with PNH and his difficulties in the face of treatment. **Methods:** Information was obtained through anamnesis, physical examination and images. **Result:** Male patient, 31 years old, white, seen in March 2013 with progressive pallor, weakness and dyspnea on medium exertion, cholecystitis and mild pancytopenia, with conservative treatment. Months later he developed headache and venous sinus thrombosis was evidenced after AngioRNM and accompanied by episodes of dark colored urine and abdominal pain, after flow cytometry the HPN diagnosis was confirmed. The treatment occurred through iron replacement, use of folic acid and transfusions. However, the most effective treatment is the use of monoclonal antibody, Eculizumab (Soliris®), one of the most expensive drugs in Brazil provided by lawsuit. Thus, the patient used Eculizumab for three years, which led to spontaneous improvement. After this period, Brazil went through a crisis and as a result there was an irregularity in the supply of medicines for rare diseases, and the supply of Eculizumab ceased, resulting in the death of the patient due to HPN complications in 2017. **Conclusion:** Due to the exposed problem, it is important public policies that ensure that these patients have constant access to these extremely expensive drugs for the maintenance of life.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pancytopenia. Flow cytometry.

INTRODUÇÃO

A Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença clonal rara e de difícil diagnóstico, ocasionada por uma mutação somática espontânea do gene PIG-A, localizado no cromossomo X de uma célula indiferenciada do tecido hematopoiético¹. A proteína codificada pelo gene PIG-A, denominada fosfatidilinositol glicana classe-A, é necessária para o primeiro passo na biossíntese da âncora de glicosil-fosfatidilinositol (GPI). A mutação nesse gene leva a uma ausência de GPI, um fosfoglicerídeo responsável por ancorar várias proteínas diferentes à membrana celular, o que acarreta o não ancoramento de proteínas que deveriam estar ligadas à membrana celular para desempenhar seu correto funcionamento. Isso resulta na deficiência das proteínas inibidoras de complemento CD55 e CD59 e a CD14, o que pode levar à hemólise crônica mediada por complemento dos eritrócitos deficientes em GPI, bem como na ativação de plaquetas, monócitos e granulócitos. A diminuição das proteínas do complemento, CD55, CD59 e CD14, pode ser facilmente detectada pela citometria de fluxo². Em decorrência dessa mutação, a forma clássica da doença proporciona sinais de hemoglobínúria, leucopenia e plaquetopenia. Também podem ocorrer episódios de trombose arterial e/ou venosa, lise acentuada de eritrócitos e pancitopenia. A cura pode ser espontânea ou por meio de transplante, sendo que esse é de alto risco e só indicado em casos nos quais o medicamento não consegue melhorar o prognóstico³.

Ocorre sem predileção de gêneros e pode ocorrer em qualquer idade, com maior incidência após a terceira década de vida. Sua incidência é baixa e não é totalmente conhecida. Nos Estados Unidos, é de cerca de 5 casos por 1.000.000 habitantes, no entanto a dificuldade de detecção e a falta de conhecimento dos profissionais de saúde em relação a essa doença podem resultar em números de casos subestimados^{4,1}. O tratamento da HPN varia desde suporte hemoterápico até transplante de medula óssea, além do tratamento imunossupressor¹.

RELATO DE CASO

D.W.S., masculino, 31 anos, branco, operador de máquinas, foi atendido em março de 2013 com quadro de palidez progressiva, fraqueza e dispneia aos médios esforços, e quadro de colecistite. Nesse momento foi detectado pancitopenia leve (Hb 10,9 g/dL, Leuc: 3700 leucócitos mm³ e Plaquet: 130.000 plaquetas/μL de sangue), sendo realizado tratamento conservador na época. Além de moderada palidez cutâneo-mucosa e de discreta icterícia, não exibia outra alteração ao exame físico. Em novembro de 2013 iniciou quadro de cefaleia e foi evidenciado trombose do seio venoso após AngioRNM (trombose de confluência dos seios e de seio transversal esquerdo); foi iniciado anticoagulação com Marevam, acompanhado de episódios de urina de cor escura e dor abdominal, sendo solicitado exames para pesquisa de Hemoglobínúria Paroxística Noturna. Exames de

07/11/2013 e 06/01/2014 confirmaram o diagnóstico da doença por citometria de fluxo para detectar CD 55 e CD 59. O resultado apresentou CD 59 diminuído em relação à expressão normal em neutrófilos de doador e CD55 compatível com a expressão normal em neutrófilos de doador. A expressão de CD 14 apresentou-se diminuída em monócitos, determinando resultado da pesquisa compatível com Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Em 14/01/14 iniciou quadro de dor abdominal; tomografia evidenciou trombose da veia porta, mesmo em uso de anticoagulante oral (marevan) e com RNI de 3,15. Paciente foi afastado do trabalho.

Dessa forma, foi prescrito o uso do medicamento Eculizumabe para prevenção de novos episódios de trombose, os quais oferecem risco à vida do paciente. No entanto, a medicação é extremamente cara e é oferecida ao paciente conforme ação judicial. Sendo assim, é liberada quando se demonstra benefício na prevenção de novos episódios, o qual é comprovado, pois o paciente apresentou a trombose de veia porta em uso de anticoagulante e com a Razão Normalizada Internacional (RNI) acima do valor terapêutico. O Eculizumabe é utilizado continuamente por tempo indeterminado. O acompanhamento de resposta será feito com consultas quinzenais ou mensais, com monitoramento para novos eventos trombóticos, níveis de LDH, reticulócitos e valor de Hemoglobina.

O medicamento, liberado após ação judicial, foi administrado, EV, na dose de 2 frascos de 600 mg diluído em 60 ml de soro fisiológico soro fisiológico (SF) 0,9 % (volume final de 180 mL) por infusão em 35 minutos a cada 7 dias durante 4 semanas. Na quinta semana de uso, administraram-se 3 frascos de 900 mg diluídos em 90 ml de SF 0,9 % (volume final de 180 ml), EV, por infusão de 35 minutos. Após esse momento, foram administrados 3 frascos (900 mg) diluídos em 90 ml de SF% (volume final de 180 ml), EV, por infusão em 35 minutos de 14 em 14 dias. O medicamento apresenta-se em frascos de 300 mg com 10 mg/ml. O governo liberava número de frascos correspondente a um ano de tratamento.

Paciente fez uso do Eculizumab por três anos, o que o levou a melhora espontânea, sem episódio de hemoglobinúria. Apresentava apenas edema discreto e dor em membros inferiores bilateralmente, alguns episódios esporádicos de cefaleia e fadiga frequente. Após esse período, o Brasil passou por crise, o que ocasionou irregularidade no fornecimento de medicamentos para doenças raras, cessando-se o fornecimento do Eculizumab para D. W. S., o qual retornou com episódios de trombozes frequentes.

Em 01/11/2017 o paciente foi hospitalizado na UTI do Hospital Life Center, em Belo Horizonte, com episódios de trombozes diversas, com destaque em trombozes abdominais. Uma semana depois de um episódio de trombose renal, o paciente foi submetido a hemodiálise. No dia 13/11/20 foi realizada a intubação orotraqueal. Após diversas ações judiciais, o medicamento foi solicitado em caráter de urgência e foi administrado no dia 18/11/20. Após esse período, mesmo com a administração do medicamento, o paciente passou por frequente piora e, após falência múltipla de órgão, faleceu no dia 26/11/2017.

DISCUSSÃO

Hemoglobinúria Paroxística Noturna é uma doença rara causada por uma mutação genética em um gene autossômico ligado ao cromossomo X. É chamado hemoglobinúria, pois ocorre lise de hemácias devido a uma deficiência nas proteínas CD 55 e CD 59 que regulam a cascata do complemento². Paroxística refere-se ao aparecimento súbito; Noturna refere-se à crença de que, no tocante da descoberta, observou-se que pessoas acometidas apresentavam urina escura, então acreditava-se que a hemólise ocorria somente à noite; no entanto, sabe-se hoje que a hemólise pode ocorrer a qualquer horário¹. Sua incidência não é conhecida, não só pela sua raridade, como pela dificuldade diagnóstica que ela impõe. Nos Estados Unidos, estima-se que haja um a cinco casos a cada milhão de habitantes, incidência cinco a 10 vezes menor que a de anemia aplásica. É provavelmente mais frequente no sul da Ásia e dentre os orientais⁵. Em decorrência do quadro clínico polimórfico, a HPN vem sendo mal interpretada, tornando assim difícil um diagnóstico eficaz. Muitas vezes, a doença é confundida com outras patologias. A intensidade de sinais depende muito da intensidade das células irregulares e da anormalidade das células que o indivíduo possui¹.

Embora esteja ligada ao cromossomo, não há predileção de gênero, podendo surgir em qualquer idade e em ambos os sexos, havendo uma maior concentração de diagnósticos durante a terceira década de vida. Aparentemente, há uma distribuição equitativa entre gêneros, refletindo a localização do gene PIG-A no cromossomo X (um dos alelos é silenciado por inativação do cromossoma X em mulheres⁶). Todavia, Muñoz-Linares⁷ e colaboradores (2014) encontraram uma tendência para apresentação mais precoce em doentes do sexo masculino, particularmente de ascendência asiática. As manifestações clínicas são variadas e dependentes da deficiência de proteínas – fala-se em porcentagens de deficiência¹. Ao ocorrer mutação no gene PIG-A, há uma deficiência em uma enzima na via biossintética, que leva à produção de uma glicosilfosfatidilinositol (GPI) que ancora uma série de proteínas na membrana de células da linhagem sanguínea. As alterações mais comuns ocorrem nas proteínas CD55, CD59, que regulam a cascata do complemento e na CD14, responsável pela ativação dos monócitos². O medicamento com ação eficaz (Eculizumabe- Soliris®) age na modulação do complemento, o que reduz os episódios de trombozes e o risco de morte. Esse medicamento é de alto custo: em 2017, o custo mensal em torno de R\$ 200.000,00 por paciente. Recentemente, por meio de uma portaria, estabeleceu-se o teto máximo de preço para diversos medicamentos para doenças raras, entre eles, o Soliris®, cujo frasco passou a custar R\$ 11.942,60, resultando em um custo em torno de R\$ 36.000,00 por paciente por mês, valor inferior ao custo de R\$ 200.000,00 mencionado anteriormente. O estabelecimento do teto de preços para medicamentos para doenças raras resultou em uma economia de R\$ 300 milhões ao ano⁷.

Ao inibir as proteínas que modulam a cascata do complemento, o Complexo de Ataque à Membrana (MAC) é formado indiscriminadamente, e os eritrócitos – já muitas

sensíveis a lise, pois podem ter deficiência de proteínas na membrana - sofrem hemólise, que caracteriza a hemoglobinúria, o que ocasiona fraqueza constante¹. Além disso, o excesso de hemoglobina no sangue tem uma averse por óxido nítrico (NO), e com a baixa desse composto ocorre uma agregação plaquetária, uma vez que o óxido nítrico protege o epitélio de lesões. Tanto a hemoglobina deficiente quanto a baixa de NO aumentam o risco de trombose (este é o maior regulador da fisiologia vascular). Normalmente, a óxido nítrico sintetase (NOS) do endotélio utiliza oxigênio e arginina para produzir NO. Este age na parede vascular para manter tônus e limitar ativação plaquetária. Hemoglobina livre tem enorme afinidade pelo NO e o retira de circulação⁹, levando a um quadro de trombose, que é a causa mais comum de mortalidade em pacientes com HPN e representa aproximadamente 40% a 67% das mortes conhecidas¹⁰.

Na HPN, a falência em regular o complemento na superfície eritrocítica leva à ampla hemólise intravascular, com liberação de grandes quantidades de hemoglobina livre e arginase eritrocitária no plasma, que depletam o NO, e também a arginina, substrato para a sua síntese. A haptoglobina normalmente capta hemoglobina livre, mas suas altas concentrações em surtos hemolíticos acabam por exceder a capacidade de captação e clearance¹¹.

Como a CD55 e a CD 59 estão envolvidas na semivida de plaquetas e leucócitos a baixa dessas proteínas está relacionado a plaquetopenia e leucopenia. O que se assemelha a leucemia⁴.

A classificação de HPN mais aceita hoje incorpora as variações nas características já descritas de manifestações clínicas e história natural dos pacientes com HPN em três categorias. HPN clássica, HPN associada a outro transtorno específico da medula óssea e HPN Subclínica (HPN-Sc)¹.

A HPN clássica caracteriza-se pela presença de pacientes que têm evidência clínica de hemólise intravascular, medula celular com hiperplasia eritróide de morfologia normal ou quase normal, mas sem anormalidades cariotípicas, citopenia leve a moderada, medula óssea normocelular a hiper celular, contagem elevada de reticulócitos e acentuada elevação dos níveis de LDH e mais de 60% de granulócitos GPI-deficientes¹.

HPN associada a outro transtorno específico da medula óssea caracteriza-se pela presença de pacientes com evidências clínicas e laboratoriais de hemólise, e concomitante anormalidade medular subjacente. A citogenética da medula óssea é utilizada para determinar se HPN surgiu em associação com Anemia Aplásica, Síndrome Mielodisplásica (SMD) ou outras mielopatias (por exemplo: mielofibrose)¹².

Os Indivíduos com HPN-Sc não têm evidência clínica ou laboratorial de hemólise, síndromes de deficiência da medula óssea, particularmente a Anemia Aplásica e a Anemia Refratária-SMD, insuficiência da medula óssea, pancitopenia moderada a grave, medula óssea hipocelular, diminuição da contagem de reticulócitos, normal ou levemente elevado nível de LDH e pequena população de granulócitos GPI-deficientes (<20%)¹.

Indivíduos com anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas, especialmente as de baixo risco (anemia refratária, síndrome da deleção do 5q, citopenia refratária com

displasia de múltiplas linhagens) devem ser avaliados, mesmo que não apresentem hemólise clinicamente manifesta¹³. Pacientes com trombozes sem causa aparente, em sítios pouco usuais, ou associadas a citopenias e/ou hemólise, devem ser avaliados sempre¹⁴. Para diagnóstico, é realizado o teste de Teste de Ham Sacarose e Citometria de fluxo - diagnóstico mais sensível-CD55/59¹.

Para tratamento, ocorre reposição de ferro, uso de ácido fólico e transfusões. Durante muito tempo, o transplante de medula óssea foi a única terapia eficaz para esses pacientes, entretanto recentemente passou a ser utilizado também o tratamento com o medicamento denominado Eculizumab, um anticorpo monoclonal capaz de se ligar especificamente à proteína C5 do complemento e bloquear os efeitos das proteínas do complemento, impedindo-o de atacar e destruir as próprias células.

CONCLUSÃO

Este estudo apresentou o relato de caso sobre Hemoglobinúria Paroxística Noturna e trouxe à luz aspectos genéticos, bioquímicos, clínicos e de diagnóstico da doença. O conhecimento de informações sobre doenças raras, como a HPN, é primordial para o diagnóstico correto e precoce da doença, o que possibilita maiores chances de sucesso do tratamento, a solicitação medicamentosa adequada e, conseqüentemente, a melhoria da qualidade de vida do paciente.

REFERÊNCIAS

- 1- Araújo FC, Silva JM, Jesus JH, Geron VLMG, Lima RRO. Considerações sobre hemoglobinúria paroxística noturna (HPN): Diagnóstico e tratamento. Revista Científica da Faculdade de Educação E Meio Ambiente. 2019 jul; 10(1): 54-61.
- 2- Brito Júnior LC, Oliveira FR, Cardoso DA, Melo BMSM, Azevedo MC, Nascimento MH, et al. Presença de clones de hemoglobinúria paroxística noturna em portadores de leucemia aguda do estado do Pará, Amazônia, Brasil. Rev Pan-Amaz Saúde. 2019 nov; 10.5123/s2176-6223201900021.
- 3- Araújo CJ, Soares FVM, Rocha FD, Silva HF, Nogueira JOL, Correia JW, et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: relato de dois casos. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2002 out; 24(4): 286-290.
- 4- Arruda MMAS, Rodrigues CA, Yamamoto M, Figueiredo MS. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. Rev. Assoc. Med. Bras; 2010 56(2): 214-221.
- 5- Socie G, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term followup and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet. 1996 Aug; 348(9027)573-7.
- 6- Dacie JV, Lewis SM. Hemoglobinuria paroxística noturna: manifestações clínicas, hematologia e natureza da doença. Sor Haematol; 1972 5:3.
- 7- Muñoz-Linares C, Ojeda E, Forés R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A single Spanish center's

experience over the last 40 yr. 2014 may. *European Journal of Haematology*; 93(4): 309-319.

8- Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Definido o preço-teto para medicamento Soliris, 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/amvisa-estabelece-preco-teto-para-medicamento>. Acesso em 12 de maio de 2020.

9- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13):1653-62.

10- HILL A, KELLY RJ, HILLMEN P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. *Blood*. 2013; 121(25): 4985-4996.

11- Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Rev*. 2008; 22(2):65-74.

12- Souza CER. Diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, por Citometria de Fluxo, em Pacientes atendidos na Fundação Hemopa [monografia]. Belém: Universidade Federal do Pará, Faculdade de Medicina. 2009.

13- Wang H, Chuhjo T, Yasue S, Omine M, Nakao S. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. *Blood*. 2002; 100(12):3897-902.

14- Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005; 106(12):3699-709.

REVISTA CIENTÍFICA UNIFAGOC

SAÚDE



UNIFAGOC

CENTRO UNIVERSITÁRIO
GOVERNADOR OZANAM COELHO

www.unifagoc.edu.br
0800 037 5600