

RELATO DE CASO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: UMA MANIFESTAÇÃO HEMATOLÓGICA DE DOENÇA ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DO SISTEMA DE COMPLEMENTO

Autores: Larissa Januário Salgado¹, Patrícia Gama², Helena Januário Salgado³, Bruna Fraga Guimarães Barreiro⁴, Mariane Grandi de Ávila⁵

Instituição: Hospital Municipal Doutor Mario Gatti (HMMG), Campinas, SP, Brasil.

Resumo: O sistema de complemento é parte crucial da imunidade inata e quando apresenta falhas, doenças imunomediadas podem ser desencadeadas. O objetivo deste trabalho foi correlacionar, por meio de revisão de literatura, a deficiência do sistema do complemento à Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN).

Com entendimento da fisiopatologia do déficit de proteínas reguladoras do complemento CD55 e CD59 na membrana dos eritrócitos na HPN, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais que atuam na ativação destes componentes. Desde então, a expectativa de vida dos pacientes aumentou. Inovações ainda em desenvolvimento, como os inibidores proximais do complemento, podem ser o futuro do tratamento das doenças associadas à deficiência do sistema do complemento.

Palavras-Chave: Hemoglobinúria Paroxística Noturna; Anemia Hemolítica; Sistema de Complemento; Relato de Caso.

Abstract: The complement system is a crucial part of the innate immunity and when it fails, immune-mediated diseases can be triggered. This case report aims to correlate complement cascade's deficiency with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), through a literary review.

With the understanding of the pathophysiology of the deficit of CD55 and CD59 complement regulatory proteins on the erythrocyte membrane in PNH, monoclonal antibodies were developed to act on the activation of these components. Since then, the life expectancy of patients has increased. Innovations still under development, such as proximal complement inhibitors, may be the future in the treatment of diseases associated with deficiency of the complement system.

Keywords: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria; Hemolytic Anemia; Complement System; Case report.

Introdução: O sistema de complemento é parte crucial da imunidade inata humana, age por meio de cascatas de reações enzimáticas que, por 3 vias (clássica, lectina e alternativa), atua na defesa do organismo (BEKTAS et al., 2020). Este delicado sistema regulatório não é imune a falhas e, quando estas ocorrem, diversas doenças imunomediadas podem ser desencadeadas (GRIFFIN; KELLY; PIKE, 2020). Dentre elas destaca-se neste relato de caso uma doença clonal rara, adquirida que, em decorrência da desregulação do sistema de complemento, torna as células suscetíveis

¹ Médica, Residente de Clínica Médica no Hospital Municipal Mário Gatti

² Médico, Especialista em Hematologia no Hospital Municipal Mário Gatti

³ Graduanda em Medicina, Universidade do Vale do Sapucaí

⁴ Médica, Residente de Clínica Médica no Hospital Municipal Mário Gatti

⁵ Médica, Residente de Clínica Médica no Hospital Municipal Mário Gatti

à hemólise intravascular e ativação plaquetária mediada pelo sistema de complemento, bem como diversas outras apresentações clínicas (BEKTAS, 2020; SILVEIRA, 2019). Esta doença é a Hemoglobinúria Paroxística Noturna, que vem apresentando inovações em seu tratamento graças ao conhecimento cada vez maior sobre sua fisiopatologia e relação com o sistema do complemento.

Objetivo: Correlacionar, por meio de relato de caso, a deficiência do sistema do complemento à uma manifestação rara de doença hematológica: Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Método: Para coleta de dados, foi realizado um encontro com a paciente, no qual foi relatada sintomatologia inicial e evolução clínica da doença, bem como foi assinado o termo de consentimento.

Para a pesquisa bibliográfica, foi realizada uma busca nas principais bases de dados de saúde: Scielo, BVS e PubMed.

Descrição do Caso: F.C.S, paciente do sexo feminino, de 34 anos, parda, vendedora, previamente hígida, deu entrada no Hospital Municipal Doutor Mário Gatti em novembro de 2015, apresentando quadro de fadiga e astenia inespecífica, associado a epistaxe. Na admissão (05/11/2015), apresentava hemoglobina de 3,3g/dL, plaquetas 13.000/mm³ e leucócitos 1.800/mm³, lactato desidrogenase (LDH) 348 U/L. Durante a internação, manteve pancitopenia grave, e necessidade transfusional frequente.

Biópsia de medula óssea de 11/11/2015 evidenciou uma medula levemente hipocelular com hipoplasia das séries branca e megacariocítica, cariótipo de sangue periférico (13/11/2015) de resultado 46 XX, citometria de fluxo (16/11/2015) confirma presença de clones com fenótipo compatível com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), com presença de 47,9% dos monócitos da amostra, com expressão reduzida de CD14 e CD157 em relação à população de monócitos normais. Foi instituído tratamento com protocolo de imunossupressão com ciclosporina e prednisona (protocolo UFPR), porém, após 10 semanas de tratamento, não apresentou resposta satisfatória, mantendo pancitopenia grave.

Foi então iniciado tratamento de segunda linha com imunoglobulina de coelho anti-monócitos humanos (ATG) que esteve em vigência de 18/03/16 a 22/03/16, porém paciente apresentou resposta parcial devido a anemia e plaquetopenia persistentes, foi iniciado então Eculizumab em 16/02/2017. Durante a indução de Eculizumab, nova citometria de fluxo (20/10/2017) evidenciou presença de clone correspondente a 11,5% das hemácias da amostra, com expressão reduzida de CD59 em relação a população de hemácias normais; presença de clone correspondente a 51,1% dos neutrófilos da amostra, com expressão reduzida de CD157 e FLAER em relação a população de neutrófilos normais; e presença de clone correspondente a 76,7% dos monócitos da amostra, com expressão reduzida de CD157 e FLAER em relação a população de monócitos normais.

Embora a análise imunofenotípica da expressão de antígenos ligados à GPI, realizada 6 anos após indução (12/04/2023), demonstre 84,4% dos monócitos com ausência de expressão CD14/CD157, a paciente evoluiu com excelente resposta clínica, assintomática, com LDH normalizado, mantendo anemia leve (hemoglobina entre 9-10g/dL), sem necessidade transfusionais desde 2018.

Discussão: O sistema de complemento é um conjunto de proteínas que, através de 3 vias (clássica, lectina e alternativa), age como parte do sistema imunológico inato atuando em indução de respostas inflamatórias e combate a infecções (BEKTAS, 2020; GRIFFIN, 2020). Esse mecanismo tem funções fundamentais, como vigilância imunológica contra agentes externos (bactérias, vírus, corpos estranhos) e também contra tecidos próprios danificados (como restos celulares, transformações malignas, células envelhecidas em processo apoptótico) (RISITANO et al., 2022). Ele atua de forma crucial, ainda sim delicada, devido a um fino sistema regulatório que, quando comprometido, implica na fisiopatologia de diversas doenças, dentre elas a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) (RISITANO et al., 2022).

Independentemente da via de ativação do complemento, todas as vias convergem na convertase C3, esta molécula sofre diversas interações com outros fatores do complemento para ativar a C5, que em conjunto com C6, C7 C8 e múltiplas moléculas de C9 formam o ataque de membranas de patógenos, também conhecido como complexo de ataque à membrana (MAC) ou complexo terminal do complemento. (GRIFFIN, 2020; SILVEIRA, 2019)

A HPN é uma doença clonal adquirida e muito rara, derivada da mutação somática do gene fosfatidilinositol glicano classe A (PIGA) localizado no cromossomo X de células indiferenciadas do sistema hematopoiético. Esta alteração confere a falta de glicofosfatidilinositol (GPI) âncoras e, conseqüentemente, ausência das proteínas ancoradas por GPI nas células hematopoiéticas (BEKTAS et al., 2020).

Sem o ancoramento por GPI, há um déficit de proteínas reguladoras do complemento CD55 e CD59 na membrana dos eritrócitos (BEKTAS et al., 2020). Estes fatores fazem parte do grupo de moduladores da atividade da via alternativa do complemento: o CD55 é um fator acelerador de degradação, que afeta a formação e o decaimento da convertase C3 e C5, o que inativa a cascata do complemento, já o CD59 é um inibidor membrânico que impede a formação do MAC, que na via do complemento terminal impede o desenvolvimento de poros líticos - e conseqüente lise celular (KULASEKARARAJ, 2022; GRIFFIN, 2020; RISITANO, 2022). A deficiência destes componentes acarreta em atividade descontrolada do complemento e torna as células suscetíveis à hemólise intravascular mediada pelo sistema de complemento (BEKTAS, 2020; SILVEIRA, 2019). Além disso, esta desregulação também pode levar à ativação plaquetária, depleção de óxido nítrico, hemólise intravascular e ao aumento do risco de eventos tromboembólicos (BEKTAS, 2020; KULASEKARARAJ, 2022; GRIFFIN, 2020).

A epidemiologia da HPN não é totalmente definida uma vez que, além de possuir elaborados critérios diagnósticos que necessitam de exames complementares, nem sempre de fácil disponibilidade, ainda é rara dentre a população geral. A doença possui distribuição equitativa entre ambos os sexos, independe de faixa etária, sendo seu diagnóstico prevalente em adultos jovens entre 30 e 50 anos. Os sintomas podem apresentar-se de maneira distinta a depender da idade, os mais comuns sendo bicitopenia e pancitopenia em crianças e adolescentes, porém a trombose é um sintoma geral a todos os grupos etários (SILVA et al., 2020).

A doença recebe o nome de “Hemoglobinúria” pois a ausência do CD59, como já discutido acima, cria MAC na membrana dos eritrócitos e acarreta em sua lise, o que explica a hemólise intravascular crônica. Este acontecimento leva à liberação de hemoglobina na corrente sanguínea, que é filtrada pelos rins, este pigmento na urina dá o sintoma característico da doença: a cor vermelha escura notável principalmente na primeira urina da manhã. O termo “Paroxística” refere-se ao fato de que na HPN

os episódios de hemólise e hemoglobinúria são imprevisíveis e ocorrem em intervalos irregulares (tendem a piorar durante períodos de estresse, trauma ou infecção). Estes eventos são chamados de crises paroxísticas. (BEKTAS, 2020; ARRUDA, 2010).

A nomenclatura “Noturna” tem sua origem no descobrimento da doença quando tinha-se a ideia de que a destruição das hemácias estaria ligada a acidose durante o sono, processo esse que desencadearia a ativação do sistema complemento e, com isso, provocaria a lise dos glóbulos vermelhos com a membrana celular vulnerável. No entanto, atualmente sabe-se que a hemólise se trata de um processo contínuo e sua presença marcante na primeira urina da manhã ocorre por conta do aumento da concentração de urina no período noturno (ARRUDA et al., 2010).

A hemólise crônica é sintoma e manifestação clínica característica da doença, sendo fadiga o sintoma mais comumente relatado (em cerca de 80% dos pacientes), outros sintomas incluem disfunção renal, dor abdominal, eventos trombóticos (BEKTAS et al., 2020). Esta hemólise pode ocorrer em meio intravascular, liberando conteúdo celular a nível sérico e aumentando os níveis de LDH até 10 vezes o limite superior do normal, pode causar esplenomegalia e hepatomegalia, este quadro de anemia hemolítica tende a causar reticulocitose e aumento de bilirrubina sérica e, em casos graves, causa anemia aplásica, que se não for tratada, aumenta à taxa de mortalidade dos pacientes em 29% num período de 10 anos (KULASEKARARAJ, A. et al., 2022). Trombose também é um sintoma que se faz presente na doença, ocorrendo em 13,3% dos pacientes com HPN antes do início do tratamento e em 40% dos pacientes em geral. Argumenta-se que as plaquetas são mais suscetíveis aos efeitos de protrombina induzidos pelo complemento terminal, sendo assim esta complicação é uma fonte significativa de morbidade, sendo responsável por até 50% da mortalidade em pacientes portadores de HPN não tratados (KULASEKARARAJ, A. et al., 2022).

De acordo com a classificação do Grupo Internacional de Interesse HPN (IPIG), a doença pode ser classificada como clássica ou clínica quando apresenta-se como anemia hemolítica intravascular com contagem aumentada de reticulócitos, sem sinais de insuficiência medular, altos níveis de desidrogenase láctica (LDH), e de clones de HPN (>50% de GPI). Pode ser associada a outros distúrbios da medula óssea quando há história de anormalidades típicas como anemia aplásica, síndrome mielodisplásica ou mielofibrose e menos de 50% de GPI nos granulócitos. Outra classificação seria HPN subclínica ou assintomática, na qual não há evidência clínica ou laboratorial de hemólise e menos de 10% dos granulócitos apresentam deficiência de GPI. Importante ressaltar que a distinção entre as categorias é dificultada pois variados graus de insuficiência medular podem estar subjacentes no decorrer da doença (KULASEKARARAJ, A. et al., 2022).

Como a HPN é uma doença rara, seu diagnóstico torna-se mais complexo pois seus sintomas podem ser inicialmente associados à outras patologias hematológicas, o que pode dificultar sua identificação precoce. Por isso, devem ser investigados todos os indivíduos com anemia hemolítica crônica adquirida e teste de Coombs negativo (KULASEKARARAJ, A. et al., 2022).

Para a triagem de HPN o exame de escolha é a citometria de fluxo devido sua alta sensibilidade e especificidade que permite identificar e quantificar a expressão de proteínas ancoradas por GPI, como as células deficientes no antígeno CD55 e CD59 que estão diminuídas na HPN. Além de possuir dados importantes sobre a clínica e prognóstico da doença por conta da relação direta entre porcentagem de células defeituosas e tamanho do clone HPN, o teste de citometria ainda possui uma larga

distribuição nos consultórios de hematologia e imunologia uma vez que são utilizados também para a investigação de leucemias agudas (KULASEKARARAJ, A. et al., 2022).

Até meados de 2004, o tratamento para HPN limitava-se ao tratamento de suporte (reposição de ferro, ácido fólico, transfusões sanguíneas quando necessário) (RISITANO et al., 2022), durante muito tempo, a única terapia eficaz para HPN era o transplante de células tronco hematopoiéticas, porém atualmente, houve uma evolução na terapêutica da doença e novas medicações foram introduzidas: os anticorpos monoclonais. Esta classe, mais representada pelo Eculizumab e Ravulizumab, atua ao interferir no componente terminal do complemento. (KULASEKARARAJ, 2022; GRIFFIN, 2020).

Eculizumab impede a ativação do complemento ao ligar-se à proteína C5 circulante, o que evita a cadeia desencadeante do complemento *downstream* (RISITANO et al., 2022). Após sua aprovação para uso pela Food and Drug Administration (FDA) e European Medicine Agency (EMA) em 2007, estudos mostram que a expectativa de vida de pacientes portadores de HPN atualmente se assemelha à expectativa de vida da população normal, corroborando o impacto assertivo da imunoterapia. Além disso, demonstrou-se uma redução do risco relativo de trombose em 85%, aspecto mais grave do risco de vida em pacientes portadores de HPN (GRIFFIN; KELLY; PIKE, 2020).

Este medicamento tem sido de grande relevância, porém é importante enfatizar uma grande limitação de seu uso que é a baixa disponibilidade, especialmente no Sistema Unico de Saúde, devido seu alto custo (SILVEIRA et al., 2019).

Este medicamento necessita de uso contínuo para resposta sustentada, sendo indicado em casos de anemias severas, de complicações como trombozes, dores paroxísticas frequentes, quadros debilitantes de cansaço, insuficiência renal ou dispneia (SILVEIRA et al., 2019).

Apesar de uma evidente melhora na mortalidade e qualidade de vida dos pacientes pois com o Eculizumabe os eritrócitos HPN são poupados da lise por MAC, estas células continuam sofrendo ativação precoce contínua do complemento devido à atividade desordenada da C3-convertase, sendo assim e, tendo em base o mecanismo patogênico da doença, estão em voga novos tratamentos para inibir a cascata do complemento mais proximalmente, em nível de via alternativa (atuando similarmente ao CD55), uma nova classe de agentes moduladores do complemento chamados “inibidores proximais do complemento”. Classe que ainda está em desenvolvimento pré-clínico ou clínico, mas que pode ser o futuro do tratamento das doenças associadas à deficiência do sistema do complemento (RISITANO et al., 2022).

Considerações Finais: As alterações decorrentes da deficiência do sistema de complemento na HPN desencadeiam hemólise, anemia grave, trombose e outros acometimentos debilitantes até mesmo, em alguns casos, fatais. O conhecimento de sua fisiopatologia é uma grande ferramenta para inovação do tratamento desta doença que passou de ameaçadora da vida para uma moléstia tratável com o advento dos anticorpos monoclonais. Talvez novas inovações estejam por vir com os inibidores proximais do complemento e suas novas aplicabilidades, não apenas na HPN, mas em outras doenças associadas à deficiência do sistema de complemento.

Referências:

1. BEKTAS, M. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: role of the complement system, pathogenesis, and pathophysiology. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, v. 26, n. 12-b Suppl, p. S3–S8, dez. 2020.
2. KULASEKARARAJ, A. et al. The importance of terminal complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. v. 13, p. 204062072210910-204062072210910, 1 jan. 2022.
3. GRIFFIN, M.; KELLY, R.; PIKE, A. A review of the treatment landscape in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: where are we now and where are we going? *Therapeutic Advances in Rare Disease*, v. 1, p. 263300402095934, jan. 2020.
4. RISITANO, A. M. et al. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. v. 313, n. 1, p. 262–278, 15 set. 2022.
5. SILVEIRA, A. A. et al. Diagnóstico e monitoramento por imunofenotipagem da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e correlação com a eficácia do tratamento com eculizumab. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 37, p. e1793, 12 dez. 2019.
6. ARRUDA, M. M. DE A. S. et al. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 2, p. 214–221, 2010.
7. SILVA, J et al. Relato de caso: hemoglobinúria paroxística noturna. *Revista Científica UNIFAGOC – Saúde*, v. 5, n. 2, p. 72-79, 2020.