

# BMJ Best Practice

## Hemoglobinúria paroxística noturna

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Sep 20, 2018

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
<b>Prevenção</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico</b>	<b>8</b>
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	11
Exames diagnóstico	12
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	14
<b>Tratamento</b>	<b>15</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	15
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	20
Novidades	37
<b>Acompanhamento</b>	<b>38</b>
Recomendações	38
Complicações	38
Prognóstico	39
<b>Diretrizes</b>	<b>40</b>
Diretrizes de diagnóstico	40
Diretrizes de tratamento	40
<b>Recursos online</b>	<b>41</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>42</b>
<b>Referências</b>	<b>43</b>
<b>Imagens</b>	<b>48</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>49</b>

## Resumo

- ◇ Anemia hemolítica caracterizada pela evidência de hemólise intravascular como hemoglobinúria e elevação da lactato desidrogenase plasmática.
- ◇ O diagnóstico pode ser feito pela citometria de fluxo de granulócitos e eritrócitos e caracterizada pela ausência da âncora de glicosilfosfatidilinositol ou das proteínas dependentes dela para a ligação à membrana celular.
- ◇ É complicada pela trombose, particularmente da veia hepática e de outras veias intra-abdominais, veias cerebrais e outros locais venosos comuns e incomuns.
- ◇ É tratada especificamente com um anticorpo monoclonal dirigido ao quinto componente do complemento (eculizumabe).
- ◇ Pode surgir em pacientes com ou em recuperação desta anemia, e pode se manifestar por citopenias decorrentes da hipoprodução da medula óssea, a qual pode responder ao tratamento para anemia aplásica.

## Definição

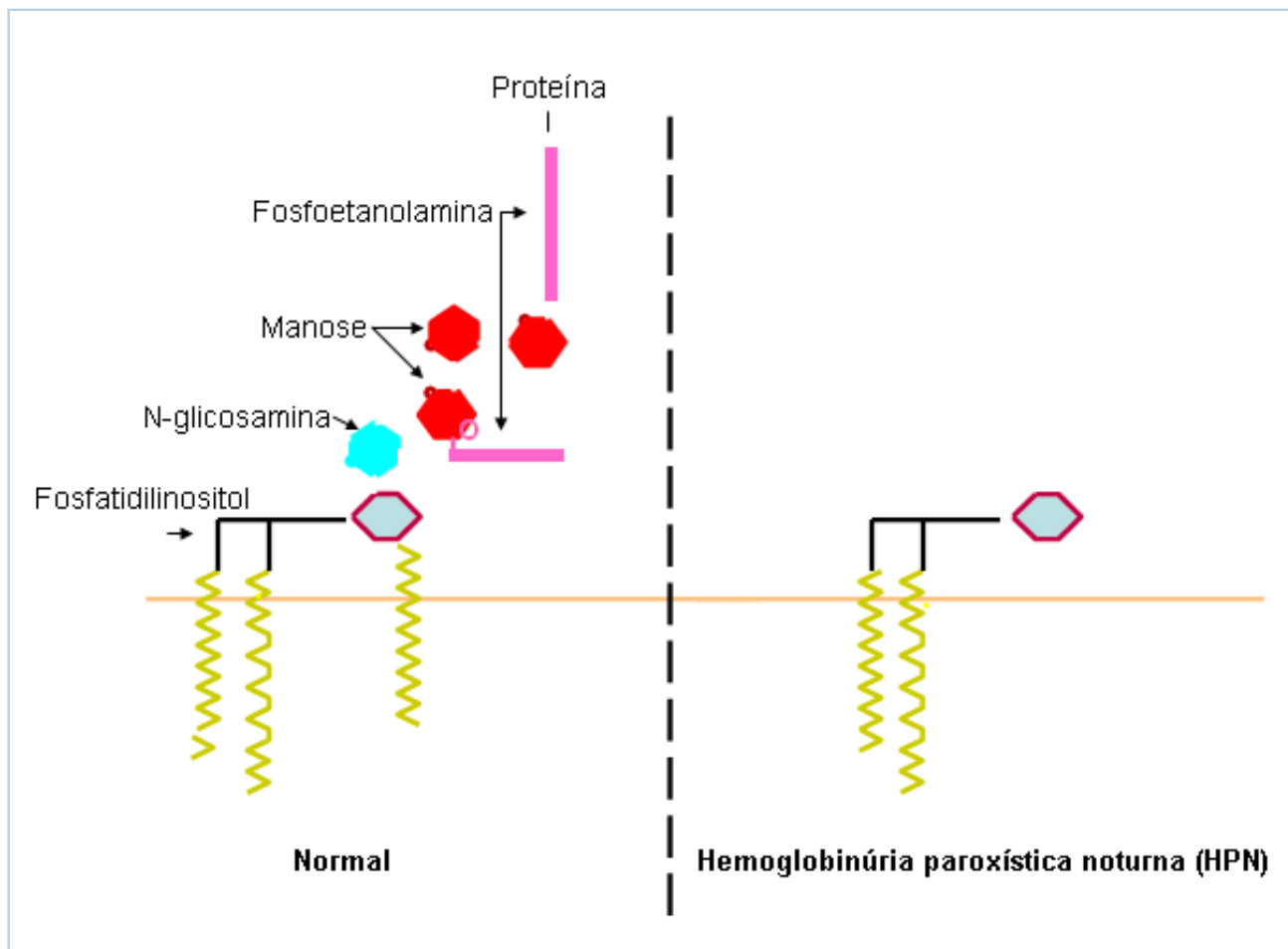
A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio sanguíneo adquirido caracterizado por hemólise intravascular e trombofilia decorrentes da ausência de proteínas ancoradas pelo glicosilfosfatidilinositol à superfície da membrana das células sanguíneas.[1] [2] Está associada à hipoplasia absoluta ou relativa da medula.

## Epidemiologia

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio raro que ocorre em 1 a 6 casos/1,000,000 de pessoas. Ocorre igualmente em homens e mulheres com pico de ocorrência na metade dos 30 e na metade dos 50 anos de idade. É incomum na população pediátrica. Ocorre mundialmente sem predisposição étnica óbvia. Está associada com áreas onde há a presença de anemia aplásica, como a China e a zona rural da Tailândia.[1] [2]

## Etiologia

A etiologia da HPN se origina de 2 fatores: uma mutação somática em uma célula-tronco hematopoiética[3] e um histórico de hipoplasia da medula óssea.[4] A mutação somática é sempre no gene da âncora fosfatidilinositol glicano (PIG-A), que codifica uma enzima necessária para a síntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol. Porque a âncora não pode ser sintetizada nas células afetadas, as proteínas ligadas à membrana por esses meios estão ausentes (células HPN III) ou extremamente reduzidas (células HPN II), particularmente as proteínas de defesa do complemento CD55 e CD59.[5] Não se conhece nenhuma outra causa da mutação somática além da taxa natural de mutação decorrente dos erros de transcrição não reparados durante a replicação.



Âncora glicosilfosfatidilinositol na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Do acervo do Dr. Wendell F. Rosse

Para que o clone defeituoso aumente em tamanho o suficiente para causar sintomas clínicos, a supressão da hematopoiese, como a observada na anemia aplásica, parece necessária.[6] Em muitos casos, acredita-se que isso tenha origem autoimune (ou seja, um ataque mediado por células T à medula óssea), embora hipoplasias induzidas por medicamentos e substâncias químicas também tenham sido observadas. De modo geral, não é possível atribuir uma causa "idiopática" para hipoplasia da medula. Após a recuperação da medula, o clone deficiente em glicosilfosfatidilinositol pode se tornar dominante. Em aproximadamente 25% dos pacientes, o clone de HPN desaparecerá com terapia imunossupressora.[7] Os pacientes restantes manterão um clone. Em 30% dos pacientes, o clone irá expandir e pacientes poderão desenvolver sintomas clínicos.[7]

## Fisiopatologia

Muito da fisiopatologia hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica surge dos efeitos da ativação do complemento nas células sanguíneas que encontram-se sem as proteínas de defesa do complemento CD55 e, especialmente, CD59.[1] Assim, mesmo uma pequena ativação que normalmente ocorre o tempo todo (causando uma hemólise de baixo grau contínua) e é exagerada à noite (causando exacerbações noturnas) resulta no depósito de mais complexos terminais líticos nas células sanguíneas anormais. Para os eritrócitos, isso resulta na penetração da membrana e lise intravascular da célula, provocando a liberação de hemoglobina no plasma que, se suficiente, causará hemoglobinúria. O complemento pode ser ainda mais

ativado também por infecções, cirurgias e traumas, resultando em paroxismos de hemólise; paroxismos também podem ocorrer sem causa aparente. A quantidade de hemólise depende do número de eritrócitos anormais (tamanho do clone), sua anormalidade e o grau de ativação do complemento.

A hemoglobinemia resultante rapidamente liga o óxido nítrico aos tecidos, resultando na contração do músculo liso manifestada por meio de espasmo esofágico e dor abdominal.[8] Essa privação de óxido nítrico pode causar espasmo vascular, resultando em disfunção erétil, hipertensão pulmonar e disfunção renal. A maioria dos pacientes apresenta uma "fadiga" incomum que é exacerbada durante os episódios hemoglobinúricos. A hemoglobinúria pode afetar a função renal agudamente, quando maciça, ou cronicamente causando uma insuficiência renal potencial.[9]

A ativação do complemento nas plaquetas anormais resulta em sua ativação e isso, junto com outras causas, resulta em trombose originalmente venosa, mas eventos arteriais podem ocorrer.[1] [10] Isso frequentemente ocorre em locais incomuns, como as veias hepáticas e abdominais ou os seios venosos cerebrais, mas também são comuns nas veias profundas e ocasionalmente nas artérias.

## Classificação

### Classificação proposta[2]

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) hemolítica clássica: tamanho do clone grande o suficiente para resultar em evidência clínica de hemólise sem evidência de outro distúrbio da medula óssea
- HPN no contexto de outro distúrbio da medula óssea como a anemia aplásica associada a HPN (evidência de HPN durante a anemia aplásica) e a síndrome mielodisplásica associada a HPN (evidência de HPN durante a mielodisplasia)
- HPN subclínica: tamanho do clone muito pequeno para resultar em evidência de hemólise.



## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 35 anos de idade apresenta história de urina com coloração marrom escura ocorrendo à noite e clareando até o meio-dia. Durante os episódios ele apresenta fadiga e espasmo esofágico. O exame físico é normal exceto pela palidez. A contagem de hemoglobina é 85 g/L (8.5 g/dL), a contagem de leucócitos é  $4.5 \times 10^9/L$  (4500/microlitro), a contagem plaquetária é  $130 \times 10^9/L$  (130,000/microlitro) e a contagem de reticulócitos é  $356 \times 10^9/L$  (356,000/microlitro). A LDH sérica é 2340 U (normal <250 U), a creatinina sérica é 132.6 micromoles/L (1.5 mg/dL) e os outros valores laboratoriais estão normais.

### Caso clínico #2

Um homem de 23 anos de idade com história de anemia aplásica com início aos 17 anos de idade, tratada com sucesso com globulina antitumoral e ciclosporina, apresenta diminuição de energia. Ele não apresenta história de urina escura. Ele relata dor abdominal moderada durando 2 a 3 dias por 2 meses. O exame físico é normal exceto pela presença de palidez e frequência cardíaca elevada. A contagem de hemoglobina é 73 g/L (7.3 g/dL), o hematócrito é de 0.27 para 1.0 (27%), a contagem de reticulócitos é  $167 \times 10^9/L$  (167,000/microlitro), a contagem de leucócitos é  $2.7 \times 10^9/L$  (2700/microlitro) e a contagem plaquetária é  $76 \times 10^9/L$  (76,000/microlitro).

### Outras apresentações

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) pode se apresentar durante a síndrome mielodisplásica, particularmente na variedade hipocelular. Outras apresentações incluem a ocorrência de trombose incomum, como a trombose da veia hepática, da veia porta ou trombose venosa cerebral. Em alguns pacientes, as distonias dos músculos lisos podem ser os primeiros sintomas, com manifestações de espasmo esofágico, dor abdominal ou disfunção erétil. A hemoglobinúria é um sintoma manifesto em <25% dos pacientes.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Evidências de hemólise intravascular com deficiência de ferro concomitante e episódios recorrentes de urina escura podem sugerir hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). O diagnóstico definitivo de HPN é realizado pela verificação de células sem a âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) ou de proteínas ancoradas à membrana celular por essa âncora. Ele é melhor realizado pela citometria de fluxo, usando-se um reagente para detectar a âncora de GPI (aerolisina fluorescente [FLAER]) ou anticorpos para proteínas como CD55, CD59, CD14 (monócitos) e CD24. Técnicas antigas como a lise sérica acidificada ou a lise em sacarose não são mais utilizadas.<sup>[2]</sup>

### Quadro clínico

Na apresentação inicial, cerca de 20% dos pacientes apresentam urina escura. No entanto, quase todos os pacientes apresentam hemoglobinúria em algum momento da evolução da doença, frequentemente com infecções ou paroxismos durando 2-6 dias.<sup>[1] [17]</sup>



Os pacientes podem apresentar sintomas de anemia (cansaço, dispneia e palpitações). Outros sintomas manifestos que devem ser investigados são dor abdominal (p. ex., dor no quadrante superior direito na síndrome de Budd-Chiari), odinofagia, disfagia, disfunção erétil e dispneia.[18]

Podem ocorrer petéquias, equimoses ou sangramento evidente (epistaxe, sangramento de mucosas, hemorragia digestiva, sangramento geniturinário) no quadro de hipoplasia da medula óssea concomitante ou síndrome mielodisplásica com plaquetopenia.

O médico deve perguntar se há história de anemia aplásica, mielodisplasia e infecção recorrente.

Durante o exame físico, o médico deve procurar:

- Sinais de anemia (palidez, taquicardia e sopro cardíaco sistólico)
- Sinais de trombose, mais comumente a trombose venosa profunda, apesar de as tromboses arteriais e cerebrais poderem estar presentes
- Sinais de síndrome de Budd-Chiari (sensibilidade no quadrante superior direito, aumento do fígado e ascite)
- Sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia/vômitos, papiledema, coma em casos graves) e/ou déficits sensitivo-motores evidentes de acordo com o local afetado que podem estar presentes e estão relacionados aos eventos trombóticos cerebrovasculares.[19]

Os pacientes também podem não apresentar sintomas, sendo a deficiência de ferro sem explicação detectada incidentalmente na investigação do hemograma completo ou no perfil de ferro realizado para outra finalidade.

## Indicações para exames

Os pacientes a serem testados incluem aqueles com:

- Hemoglobinúria ou hemossiderinúria
- Anemia hemolítica com teste de Coombs negativo inexplicável
- Anemia aplásica ou hipoplásica (atual ou passada)
- Mielodisplasia com evidência de hemólise (hemoglobinúria ou lactato desidrogenase [LDH] sérica elevada)
- Trombose, especialmente em locais incomuns (intra-abdominal) com evidência de hemólise, ou em pacientes jovens quando tromboses são inexplicadas[20]
- Deficiência de ferro inexplicável
- Sintomas distônicos (espasmo esofágico, dor abdominal e disfunção erétil) com sinais de hemólise
- Disfunção renal com sinais de hemólise
- Trombocitopenia e/ou granulocitopenia com sinais de hemólise intravascular.[2]

## Investigações

Na apresentação, avalia-se o hemograma completo, contagem de reticulócitos, LDH, níveis de haptoglobina e bilirrubina para confirmar a hemólise intravascular. A hemoglobina é frequentemente baixa, assim como a haptoglobina. A LDH e os reticulócitos geralmente são altos, com uma bilirrubina não conjugada elevada.

O diagnóstico é realizado com base na presença de hemossiderina na urina por meio de microscopia e hemoglobina na tira reagente. O teste de antiglobulina Coombs exclui as anemias hemolíticas autoimunes.

O teste padrão ouro para o diagnóstico e os testes diagnósticos definitivos apenas são aqueles que revelam a ausência da âncora de GPI ou das proteínas associadas a ela. A âncora pode ser detectada pelo produto de uma espécie de *Aeromonas* que se liga diretamente à âncora de GPI. O produto ligado à âncora de GPI marcado com fluoresceína (teste FLAER) pode ser usado na citometria de fluxo para detectar até mesmo 0.01% dos granulócitos ou monócitos sem a âncora. O reagente não pode ser usado para examinar os eritrócitos, uma vez que adere inespecificamente à glicoforina da superfície. Uma evidência de mais de 1% a 3% de granulócitos sem a âncora é diagnóstico de HPN.[21] Anticorpos monoclonais para proteínas ancoradas por GPI marcados com fluoresceína também podem ser usados para detectar as células defeituosas características da HPN.[5] A imunotipagem também tem sido usada na detecção de proteínas ausentes nas células da HPN. O antígeno CD59 é mais frequentemente usado para detectar eritrócitos e granulócitos anormais. O antígeno CD55 também pode ser usado para detectar eritrócitos e granulócitos anormais. Os antígenos CD16 ou CD24 podem ser usados para granulócitos e os CD14 para monócitos. Foi sugerido que 2 anticorpos em 2 linhas de células devem ser anormais para que o diagnóstico seja preciso.[2] Os níveis de dímero D podem ser usados para avaliar o risco de trombose.

Esses exames de citometria de fluxo podem quantificar a porcentagem de células com a anormalidade da HPN. Isso deve ser relatado para os granulócitos como uma medida do tamanho do(s) clone(s) de células-tronco hematopoiéticas anormais. A porcentagem de eritrócitos anormais também deve ser relatada como uma indicação do número de células sob risco de hemólise. O grau de anormalidade das células em cada população também deve ser relatado. As células da HPN II possuem cerca de 10% da quantidade normal da âncora de GPI ou proteínas ancoradas, enquanto as células da HPN III não possuem âncoras ou proteínas ancoradas detectáveis.

## Fatores de risco

### Fortes

#### **anemia aplásica/hipoplásica da medula óssea**

- Cerca de 70% dos pacientes com anemia aplásica apresentam um clone das células da HPN, geralmente pequeno e assintomático.[11] A expansão do clone, suficiente para causar sintomas, ocorre em cerca de 15% dos pacientes com anemia aplásica tratados com sucesso sem transplantes de células-tronco.[12] Desconhece-se a razão para a expansão do(s) clone(s) nesses pacientes.
- Todos os pacientes com HPN apresentam um grau de hipoplasia da medula óssea, frequentemente detectado apenas por exames de cultura da medula óssea.[13] Os pacientes com HPN clássica podem apresentar uma falência da medula óssea como evento tardio.[14]

### Fracos

#### **mielodisplasia**

- Clones de HPN pequenos têm sido descritos em pacientes com mielodisplasia, particularmente na anemia refratária com uma medula hipoplásica. A HPN clínica surge em alguns desses pacientes.[15] [16]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### hemoglobinúria (comum)

- Observada em quase todos os pacientes em algum momento, frequentemente com infecções ou paroxismos durando 2 a 6 dias.<sup>[1] [9]</sup> A urina escura é um sintoma manifesto em cerca de 20% dos pacientes.

#### Síndrome de Budd-Chiari (comum)

- A trombose hepática venosa, caracterizada por dor no quadrante superior direito, aumento do fígado e ascite com documentação de trombose por técnicas de imagem, ocorre em cerca de 10% dos pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).<sup>[14] [17] [22]</sup>

#### trombose (comum)

- Observada em aproximadamente 40% dos pacientes com ascendência europeia, geralmente venosa e frequentemente em locais incomuns.<sup>[10] [14] [17] [22]</sup> A incidência em populações da Ásia Oriental é muito menor (aproximadamente 20%).<sup>[17]</sup> A trombose venosa profunda é comum, mas os seios venosos ou artérias cerebrais podem estar envolvidos.

### Outros fatores de diagnóstico

#### história de anemia aplásica (comum)

- Observada em cerca de 20% dos pacientes com HPN e frequentemente tratada com sucesso com imunossupressão.<sup>[14] [17]</sup>

#### fadiga (comum)

- Quase todos os pacientes com HPN, independente do grau de anemia, apresentam fadiga e apatia.<sup>[1]</sup>

#### anemia (comum)

- Mais de 90% dos pacientes com HPN estão anêmicos na apresentação. O grau de anemia varia bastante e é acompanhado de sinais de hemólise intravascular (contagem de reticulócitos aumentada, lactato desidrogenase (LDH) sérica aumentada e haptoglobina baixa).<sup>[17]</sup> Em ordem descendente, hemólise, deficiência de ferro e hipoplasia da medula óssea concomitante contribuem para a anemia em pacientes com HPN.

#### dor abdominal (comum)

- Pode ser causada pela distonia dos músculos lisos (decorrente da falta de óxido nítrico)<sup>[8]</sup> ou trombose venosa intra-abdominal. Pode durar apenas horas ou até 2 a 4 dias. Pode ser grave ou relativamente leve. Pode estar localizada em qualquer área do abdome.<sup>[1]</sup>

#### disfagia e odinofagia (comum)

- Deglutição dificultada ou dolorosa decorrente das contrações esofágicas aumentadas. Os sintomas pioram durante os episódios hemolíticos.

#### disfunção erétil (comum)

- Quase todos os homens apresentam disfunção erétil, especialmente durante paroxismos de hemoglobinúria.[8]

### dispneia (comum)

- Muitos pacientes apresentam dispneia que pode ser decorrente da anemia ou hipertensão pulmonar.[8]

### infecções (incomum)

- Moderadamente comuns devido à granulocitopenia.[14]

### diátese hemorrágica (incomum)

- Podem ocorrer petéquias, equimoses ou sangramento evidente (epistaxe, sangramento de mucosas, hemorragia digestiva, sangramento geniturinário) no quadro de hipoplasia da medula óssea concomitante ou síndrome mielodisplásica com plaquetopenia.

### sinais e sintomas neurológicos (incomum)

- Geralmente relacionados a eventos trombóticos cerebrovasculares. Sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia/vômitos, papiledema, coma em casos graves) e/ou déficits sensitivo-motores evidentes de acordo com o local afetado.[19]

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>tira reagente para exame de urina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quase todos os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica apresentam episódios de hemoglobinúria durante os episódios hemolíticos.</li> </ul>	<b>hemoglobinúria</b>
<b>microscopia da urina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A presença de ferro tingível na urina é evidência de hemólise intravascular.</li> </ul>	<b>hemossiderinúria</b>
<b>Hemograma completo</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podem coexistir citopenias de uma ou múltiplas linhagens (leucopenia, trombocitopenia). Evidências de alterações displásticas na medula óssea e/ou sangue periférico podem sugerir uma mielodisplasia subjacente.</li> </ul>	<b>anemia ou citopenia (granulocitopenia, trombocitopenia)</b>
<b>contagem de reticulócitos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avaliada para confirmar hemólise intravascular.</li> </ul>	<b>o aumento indica hemólise</b>
<b>lactato desidrogenase (LDH) sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Outras fontes de destruição tecidual podem fornecer o mesmo resultado; pode ser confirmado por exames de isoenzimas.</li> <li>• O dano hepático é caracterizado pela alanina aminotransferase elevada, diferente da hemólise intravascular.</li> <li>• A amostra deve ser processada de uma vez para evitar a hemólise in vitro.</li> </ul>	<b>o aumento indica hemólise intravascular</b>

Exame	Resultado
<b>bilirrubina não conjugada</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliada para confirmar hemólise intravascular.</li> </ul>	<b>elevado</b>
<b>dímero D</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avalia o risco de trombose; nível elevado de dímero D sugere um aumento do risco.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>

### Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<b>haptoglobina</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Avaliada para confirmar hemólise intravascular.</li> </ul>	<b>baixa</b>
<b>citometria de fluxo para âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) ou proteínas ancoradas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O exame deve ser realizado em eritrócitos, granulócitos e monócitos com pelo menos 2 reagentes.[2]</li> </ul>	<b>&gt;1% a 3% de granulócitos sem as âncoras indica um diagnóstico de HPN</b>
<b>aerolisina fluorescente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado em granulócitos e monócitos. O teste mais sensível e preciso.[21]</li> </ul>	<b>detecta a âncora de GPI; &gt;1% a 3% de células deficientes indica HPN</b>
<b>imunofenotipagem</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Detecta proteínas ausentes nas células HPN.</li> </ul>	<b>variável</b>
<b>teste de antiglobulina (Coombs)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Geralmente negativo exceto após tratamento com eculizumabe.</li> </ul>	<b>detecta IgG e C3 na superfície dos eritrócitos, exclui as anemias hemolíticas autoimunes</b>
<b>ferro e ferritina séricos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os pacientes com HPN apresentam perdas de ferro surpreendentemente grandes e podem apresentar deficiência de ferro.</li> </ul>	<b>baixa</b>
<b>creatinina sérica e ureia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pode ocorrer insuficiência renal aguda e crônica.[9]</li> </ul>	<b>variável</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Anemia hemolítica autoimune por anticorpos a quente (warm antibody type)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Apresenta frequentemente esplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>O teste direto de antiglobulina (Coombs) geralmente é positivo.</li> <li>Esferócitos podem estar presentes no esfregaço.</li> <li>Células sem proteínas ancoradas por GPI não estão presentes.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Anemia hemolítica microangiopática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uma razão para a microangiopatia (câncer, hipertensão, hemangioma, síndrome hemolítico-urêmica e púrpura trombocitopênica trombótica) geralmente está presente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O esfregaço revela esquistócitos.</li> </ul>
<b>Hemoglobinúria paroxística ao frio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A hemoglobinúria acontece após exposição ao frio. Em crianças, frequentemente ocorre 2 semanas após uma infecção viral ou imunização.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste de Donath-Landsteiner (hemólise bitérmica) pode ser positivo.</li> <li>• O teste direto de Coombs pode ser positivo para anti-C3d.</li> <li>• Células sem proteínas ancoradas por GPI não estão presentes.</li> </ul>
<b>Mioglobínúria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidências de ruptura muscular (dor, história de trauma, história de medicamento, etc) podem estar presentes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A pigmentação urinária é a da mioglobina.</li> <li>• O nível sérico de creatina quinase é elevado, assim como o nível sérico de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase.</li> <li>• Células sem proteínas ancoradas por GPI não estão presentes.</li> </ul>
<b>Trombose abdominal (veia porta, veias hepáticas, veias e artérias mesentéricas e veias renais)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• De assintomático a episódios de dor abdominal, diminuição dos ruídos hidroaéreos, ascite/varizes, perfuração intestinal ou insuficiência renal. Os sinais e sintomas dependem do vaso trombosado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Células sem proteínas ancoradas por GPI não estão presentes.</li> <li>• Exames para outras causas de trombose podem ser positivos</li> </ul>

## Critérios de diagnóstico

### Recomendações do International PNH Interest Group (Grupo internacional de interesse em hemoglobinúria paroxística noturna)[23]

Evidência de eritrócitos e/ou granulócitos sem (completa ou parcialmente) a âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) ou as proteínas ligadas por essa âncora. Os subgrupos (hemoglobinúria paroxística noturna [HPN] clássica, HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico e HPN subclínica) são determinados por hemograma completo, lactato desidrogenase (LDH) sérica, bilirrubina e concentração de haptoglobina, assim como por aspirado de medula óssea, biópsia e citogenética.

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é direcionado a 3 aspectos principais da doença: hemólise intravascular, trombofilia e hipofunção da medula óssea. A presença dessas afecções é variável e, por isso, o tratamento depende dos aspectos manifestados no momento.

### Anemia hemolítica

A terapia de primeira linha para HPN é com eculizumabe. Este é um anticorpo monoclonal direcionado contra a proteína C5 do complemento que inibe a hemólise intravascular na HPN. Melhora a anemia na maioria dos pacientes e acaba com os sintomas decorrentes da privação de óxido nítrico (espasmo esofágico, dor abdominal, disfunção erétil, hipertensão pulmonar e alguma disfunção renal). Também alivia rapidamente a fadiga que esses pacientes apresentam.[24] [25]

O eculizumabe é administrado enquanto o paciente apresentar hemólise (geralmente por toda a vida). Embora uma revisão Cochrane não tenha encontrado um prolongamento da sobrevida no único ensaio controlado, randomizado, de 26 semanas,[26] outros estudos indicam prolongamento significativo da sobrevida em pacientes tratados com eculizumabe em comparação com controles históricos (melhores cuidados de suporte).[27] [28] O custo do medicamento é alto, logo devem estar presentes indicações claras para seu uso (hemólise, anemia moderada a grave, distonias sintomáticas, evidência de comprometimento renal e trombose). Há um risco baixo de infecção meningocócica, todos os pacientes devem ser vacinados antes do início do tratamento. A imunização deve ser atualizada enquanto o paciente estiver recebendo o eculizumabe. O papel dos antibióticos profiláticos ainda está sendo avaliado. Doses para crianças foram estabelecidas e, diferentemente da dosagem para adultos, são calculadas de acordo com o peso.[29]

Um ciclo de curta duração de esteroides pode ser usado para um paroxismo agudo, mas o uso de esteroides em longo prazo não é recomendado. A prednisona administrada em doses moderadas resulta em respostas rápidas em alguns pacientes e pode diminuir as exacerbações hemolíticas,[30] mas seu benefício verdadeiro não foi avaliado em um ensaio clínico. O uso de prednisona é limitado pelos efeitos adversos em longo prazo e tem sido suplantado pelo eculizumabe. Se não houver benefício após um período de 6 semanas, a prednisona deverá ser descontinuada.

### Gestação

Não há ensaios clínicos avaliando o uso de eculizumabe na gestação.[24] [25] No entanto, diversos relatórios descrevem desfechos bem-sucedidos para mãe e filho.[31] [32] Uma análise de 79 gestações envolvendo 61 mulheres recebendo eculizumabe durante a gestação demonstrou desfechos melhores para a mãe e o feto. Todas as crianças alcançaram desenvolvimento apropriado para a idade. Uma dose superior de eculizumabe foi necessária no segundo e terceiro trimestres.[33] Anticoagulação deve ser administrada durante a gestação e continuada no período pós-natal por, pelo menos, 3 meses.[34]

### Anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes

Embora os níveis de eritropoetina endógena (EPO) estejam geralmente altos na HPN, injeções suplementares de EPO recombinante foram consideradas úteis em alguns pacientes.[35] [36] Estas foram usadas em conjunto com o eculizumabe em um paciente com anemia aplásica subjacente.[37] Também é útil em pacientes com dano renal decorrente da HPN.[38]



Embora a EPO seja normalmente considerada segura na gestação, não há dados conclusivos sobre seu uso na HPN durante a gestação. O benefício potencial deve ser avaliado em comparação ao risco de trombose relacionado ao uso de EPO.

## Anemia ferropriva

Os pacientes com HPN perdem até 20 vezes mais ferro por dia que as pessoas saudáveis e podem precisar de suplementação de ferro oral ou parenteral. A reposição de ferro pode ser seguida por um episódio de hemoglobinúria de curta duração.[39] A suplementação oral de ferro é uma maneira fácil de repor o ferro e é geralmente administrada como ferro elementar. Se os pacientes não conseguem tolerar o ferro por via oral ou apresentam uma perda tão rápida que o ferro por via oral não consegue repor as perdas, este pode ser administrado por via parenteral. O ferro parenteral é normalmente seguro, embora casos graves de anafilaxia tenham sido relatados. O tratamento é continuado até que o armazenamento de ferro, monitorado pela ferritina sérica, esteja adequado e não em excesso, ou que a hemólise tenha sido bloqueada pelo eculizumabe.

## Anemia sintomática

Os pacientes podem precisar de transfusão de eritrócitos se a hemoglobina cair a um nível geralmente abaixo de 85 g/L (<8.5 g/dL) sintomático (fadiga, dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca). Isso é ocasionalmente acompanhado por um episódio de hemoglobinúria decorrente da destruição das células anormais da HPN. E pode ser evitado pela remoção dos leucócitos da unidade de transfusão por lavagem ou filtragem adequada.[40] O excesso de ferro não é um problema nos pacientes com HPN, uma vez que as perdas crônicas pela urina resultam em deficiência de ferro mesmo nos pacientes que receberam grandes volumes de transfusão.

## Trombose

Agentes trombolíticos como uroquinase ou ativador de plasminogênio tecidual (tPA) podem ser usados no estágio agudo da trombose, a não ser que a contagem plaquetária esteja menor que  $50 \times 10^9/L$  (50,000/microlitro) ou que a trombólise seja intracraniana.[41] Isso deve ser seguido por anticoagulação completa com varfarina ou heparina (preferencialmente heparina de baixo peso molecular [HBPM]). Para a trombose cerebral, são usadas terapias antiedema (geralmente dexametasona ou manitol) e anticoagulante, mas as evidências são limitadas.

Os pacientes com trombose documentada devem receber profilaxia secundária por toda a vida. A maioria dos autores sugere uma razão normalizada internacional (INR) alvo de 2.0-2.5. No passado, os pacientes com trombose eram mantidos com anticoagulantes pelo resto da vida. Isso ainda é recomendado, embora não esteja claro se isso é necessário nos pacientes recebendo eculizumabe. O eculizumabe parece reduzir acentuadamente a incidência de trombose na HPN.[42] 1[B]Evidence A anticoagulação profilática com derivados da varfarina ou heparina foi usada com sucesso variável em pacientes não tratados.[43]

### Gestação

Não há dados que deem suporte à terapia trombolítica em gestantes com HPN. Geralmente, a trombólise sistêmica é considerada arriscada em gestantes, mesmo com uma quantidade pequena de relatos revelando desfechos encorajadores com complicações tratáveis em casos de trombose com risco de vida.[44]



O risco de complicações trombóticas em gestantes com HPN é alto.[45] Por esse motivo, a anticoagulação com HBPM tem sido recomendada. Os pacientes devem começar com a HBPM logo que a gestação for documentada e continuar o tratamento por pelo menos 3 meses após o parto.[34] A varfarina é contraindicada na gestação devido aos efeitos teratogênicos.[46]

## Hipofunção da medula óssea

A hipofunção da medula óssea na HPN, assim como na anemia aplásica, pode ser tratada com globulina antitumoral e ciclosporina.[47]

Se forem ineficazes, o transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser considerado, particularmente se um doador compatível na família estiver disponível.[48] [49] [50] Essas medidas são necessárias se a contagem plaquetária e/ou de granulócitos, em particular, se tornar muito baixa (por exemplo, contagem absoluta de neutrófilos  $<0.5 \times 10^9/L$  [ $<500/\text{microlitro}$ ]).

O transplante de células-tronco fornece uma cura para a hipofunção da medula óssea na HPN. Quando bem-sucedido, todas as manifestações da doença são eliminadas. No entanto, apresenta o risco de óbito comum e uma morbidade crônica associada à doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Agudo ( resumo )		
<b>hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica (anemia hemolítica): não gestante</b>		
	<b>1a</b>	<b>controle da hemólise</b>
■ com hemoglobina (Hb) $<85 \text{ g/L}$ ( $<8.5 \text{ g/dL}$ )	<b>mais</b>	<b>transfusão de eritrócitos</b>
■ com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes	<b>adjunto</b>	<b>agentes estimuladores da eritropoese</b>
■ com deficiência de ferro	<b>mais</b>	<b>reposição de ferro por via oral ou parenteral</b>
■ com trombose	<b>mais</b>	<b>trombólise</b>
<b>hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica (anemia hemolítica): gestante</b>		
	<b>1a</b>	<b>controle da hemólise</b>
■ sem trombose	<b>mais</b>	<b>trombopprofilaxia</b>
■ com trombose	<b>adjunto</b>	<b>trombólise</b>
■ com hemoglobina (Hb) $<85 \text{ g/L}$ ( $<8.5 \text{ g/dL}$ )	<b>mais</b>	<b>transfusão de eritrócitos</b>

Agudo		( resumo )	
<ul style="list-style-type: none"><li>com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes</li></ul>	adjunto	agentes estimuladores da eritropoese	
<ul style="list-style-type: none"><li>com deficiência de ferro</li></ul>	mais	reposição de ferro por via oral ou parenteral	
HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: não gestante			
	1a	tratamento de distúrbio subjacente: imunossupressores	
	2a	tratamento de distúrbio subjacente: transplante de medula óssea	
<ul style="list-style-type: none"><li>com hemoglobina (Hb) &lt;85 g/L (&lt;8.5 g/dL)</li></ul>	mais	transfusão de eritrócitos	
<ul style="list-style-type: none"><li>com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes</li></ul>	adjunto	agentes estimuladores da eritropoese	
<ul style="list-style-type: none"><li>com deficiência de ferro</li></ul>	mais	reposição de ferro por via oral ou parenteral	
<ul style="list-style-type: none"><li>com trombose</li></ul>	mais	trombólise	
HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: gestante com trombose			
	1a	trombólise	
<ul style="list-style-type: none"><li>com hemoglobina (Hb) &lt;85 g/L (&lt;8.5 g/dL)</li></ul>	mais	transfusão de eritrócitos	
<ul style="list-style-type: none"><li>com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes</li></ul>	adjunto	agentes estimuladores da eritropoese	
<ul style="list-style-type: none"><li>com deficiência de ferro</li></ul>	mais	reposição de ferro por via oral ou parenteral	
HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: gestante sem trombose			
	1a	trombopprofilaxia	
<ul style="list-style-type: none"><li>com hemoglobina (Hb) &lt;85 g/L (&lt;8.5 g/dL)</li></ul>	mais	transfusão de eritrócitos	
<ul style="list-style-type: none"><li>com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes</li></ul>	adjunto	agentes estimuladores da eritropoese	
<ul style="list-style-type: none"><li>com deficiência de ferro</li></ul>	mais	reposição de ferro por via oral ou parenteral	
HPN subclínica: não gestante			
	1a	monitoramento	

Agudo ( resumo )	
HPN subclínica: gestante	
.....	1a      trombopprofilaxia
Em curso ( resumo )	
após HPN clínica aguda com trombose: não gestante	
.....	1a      anticoagulação pela vida toda

## Opções de tratamento

### Agudo

hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica (anemia hemolítica): não gestante

hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica (anemia hemolítica): não gestante

1a

controle da hemólise

#### Opções primárias

» **eculizumabe**: 600 mg por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas, depois 900 mg uma vez por semana por 1 semana, seguidos por 900 mg a cada 2 semanas

#### Opções secundárias

» **prednisolona**: 15-40 mg por via oral uma vez ao dia em dias alternados

» O eculizumabe inibe especificamente a hemólise intravascular na HPN. Melhora a anemia na maioria dos pacientes, elimina os sintomas decorrentes da privação de óxido nítrico e alivia rapidamente a fadiga.[24] [25] O eculizumabe é administrado enquanto o paciente apresentar hemólise (geralmente por toda a vida). O custo do medicamento é alto, logo devem estar presentes indicações claras para seu uso (hemólise, anemia moderada a grave, sintomas das distonias, evidência de comprometimento renal e trombose).

» Há um risco baixo de infecção meningocócica; todos os pacientes devem ser imunizados 2 semanas antes do início do tratamento. A imunização deve ser atualizada enquanto o paciente estiver recebendo o eculizumabe.

» Um ciclo de curta duração de esteroides pode ser usado para um paroxismo agudo, mas o uso de esteroides em longo prazo não é recomendado. A prednisona administrada em doses moderadas resulta em respostas rápidas em alguns pacientes e pode diminuir as exacerbações hemolíticas,[30] mas seu benefício verdadeiro não foi avaliado em um ensaio clínico. O uso da prednisona é limitado pelos efeitos adversos em longo prazo. Se não houver benefício após um período de 6 semanas, a prednisona deverá ser descontinuada. A dose pode ser rapidamente reduzida para 7.5 mg ao dia e então ajustada devagar para evitar a insuficiência adrenal ou outros efeitos da supressão de corticosteroides.

## Agudo

■ com hemoglobina (Hb) <85 g/L (<8.5 g/dL)	mais	<b>transfusão de eritrócitos</b> <p>» Os pacientes podem precisar de transfusão de eritrócitos se a hemoglobina (Hb) descer a um nível sintomático (fadiga, dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca), geralmente &lt;85 g/L (&lt;8.5 g/dL). Isso é ocasionalmente acompanhado por um episódio de hemoglobinúria decorrente da destruição das células anormais da HPN. E pode ser evitado pela remoção dos leucócitos da unidade de transfusão por lavagem ou filtragem adequada. A lavagem também removerá qualquer complemento residual das células.[40] O excesso de ferro não é um problema nos pacientes com HPN, uma vez que as perdas crônicas pela urina resultam em deficiência de ferro mesmo nos pacientes que receberam grandes volumes de transfusão.</p>
■ com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes	adjunto	<b>agentes estimuladores da eritropoese</b> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>alfaepoetina</b>: 40,000 unidades por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 60,000 U/semana</p> <p><b>OU</b></p> <p>» <b>alfadarbepoetina</b>: 200 microgramas por via subcutânea a cada 2 semanas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 microgramas a cada 2 semanas</p> <p>» Embora os níveis de EPO estejam geralmente altos na HPN, injeções suplementares de EPO recombinante foram consideradas úteis em alguns pacientes.[35] [36]</p> <p>» Têm sido usadas em conjunto com o ecilizumabe em pacientes com anemia aplásica subjacente.[37] Também é útil em pacientes com dano renal decorrente da HPN.[38]</p> <p>» Se a Hb não aumentou pelo menos 10 g/L (1 g/dL) após 4 semanas da dose inicial de alfaepoetina, a dose pode ser aumentada se os níveis de ferro forem satisfatórios.</p>
■ com deficiência de ferro	mais	<b>reposição de ferro por via oral ou parenteral</b> <p><b>Opções primárias</b></p> <p>» <b>sulfato ferroso</b>: 2-3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas. Dose expressada como ferro elementar.</p>

## Agudo

### Opções secundárias

» **ferrodextrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: 125 mg por via intravenosa uma vez por semana por 8 semanas, dose máxima cumulativa de 1000 mg

OU

» **sacarose de ferro**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carboximaltose férrica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com HPN perdem até 20 vezes mais ferro por dia que as pessoas saudáveis e podem precisar de suplementação de ferro oral ou parenteral. A reposição de ferro pode ser seguida por um episódio de hemoglobinúria de curta duração.[39]

» A suplementação oral de ferro é uma maneira fácil de repor o ferro e é geralmente administrada como ferro elementar. Se os pacientes não conseguem tolerar o ferro por via oral ou apresentam uma perda tão rápida que o ferro por via oral não consegue repor as perdas, este pode ser administrado por via parenteral. O ferro parenteral é normalmente seguro, embora casos graves de anafilaxia tenham sido relatados.

» O tratamento é continuado até que o armazenamento de ferro, monitorado pela ferritina sérica, esteja adequado e não em excesso.

■ com trombose

mais

trombólise

### Opções primárias

» **alteplase**: 100 mg por via intravenosa administrada ao longo de 2 horas

OU

## Agudo

» **uroquinase**: 4400 U/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidas por 4400 U/kg/hora em infusão intravenosa de 12 horas

**OU**

» **reteplase**: 10 U em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 10 U após 30 minutos

» Agentes trombolíticos como uroquinase ou ativador de plasminogênio tecidual (tPA) podem ser usados no estágio agudo da trombose, a não ser que a contagem plaquetária esteja <50,000/microlitro ou que a trombólise seja intracraniana.[41]

» Para a trombose cerebral, são usadas terapias antiedema (geralmente dexametasona ou manitol) e anticoagulante, mas as evidências são limitadas.

» Isso deve ser seguido por anticoagulação completa com varfarina ou heparina (preferencialmente heparina de baixo peso molecular).

## hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica (anemia hemolítica): gestante

hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) clássica (anemia hemolítica): gestante

1a

**controle da hemólise**

### Opções primárias

» **eculizumabe**: 600 mg por via intravenosa uma vez por semana por 4 semanas, depois 900 mg uma vez por semana por 1 semana, seguidos por 900 mg a cada 2 semanas

» O eculizumabe inibe especificamente a hemólise intravascular na HPN. Melhora a anemia na maioria dos pacientes, elimina os sintomas decorrentes da privação de óxido nítrico e alivia rapidamente a fadiga.[24] [25] O eculizumabe é administrado enquanto o paciente apresentar hemólise (geralmente por toda a vida). O custo do medicamento é alto, logo devem estar presentes indicações claras para seu uso (hemólise, anemia moderada a grave, sintomas das distonias, evidência de comprometimento renal e trombose). Não há ensaios clínicos avaliando o uso de eculizumabe na gestação.[24] [25] No entanto, diversos relatórios recentes descrevem desfechos bem-sucedidos para mãe e filho.[31] [32] Uma análise de 79 gestações envolvendo 61 mulheres recebendo eculizumabe durante a gestação

## Agudo

## ■ sem trombose

## mais

demonstrou desfechos melhores para a mãe e o feto. Todas as crianças alcançaram desenvolvimento apropriado para a idade. Uma dose superior de eculizumabe foi necessária no segundo e terceiro trimestres. A anticoagulação deve ser administrada durante a gestação e continuada no período pós-natal por, pelo menos, 3 meses.[34]

» Há um risco baixo de infecção meningocócica; todos os pacientes devem ser imunizados 2 semanas antes do início do tratamento.

» Os corticosteroides não são geralmente usados na gestação para o tratamento de anemia hemolítica aguda.

**trombopprofilaxia****Opções primárias**

» **enoxaparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**OU**

» **dalteparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**Opções secundárias**

» **heparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O risco de complicações trombóticas durante a gestação é alto.[45] Por esse motivo, recomenda-se a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM). Os pacientes devem começar com a HBPM logo que a gestação for documentada e continuar com ela por pelo menos 3 meses após o parto.[34]

» A HBPM é considerada ideal, apresentando menos riscos que a heparina não fracionada na trombocitopenia induzida por heparina.

» A varfarina é contraindicada na gestação devido aos efeitos teratogênicos.[46]

## ■ com trombose

## adjunto

**trombólise**

» Não há dados que deem suporte à terapia trombolítica em gestantes com HPN. Geralmente, a trombólise sistêmica é considerada arriscada em gestantes, mesmo com uma quantidade pequena de relatos



## Agudo

■ com hemoglobina (Hb) <85 g/L (<8.5 g/dL)

mais

revelando desfechos encorajadores com complicações tratáveis em casos de trombose com risco de vida.[44] Consulte um especialista para obter orientação sobre o tratamento.

#### transfusão de eritrócitos

» Os pacientes podem precisar de transfusão de eritrócitos se a Hb cair a um nível sintomático (fadiga, dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca), geralmente <85 g/L (<8.5 g/dL). Isso é ocasionalmente acompanhado por um episódio de hemoglobinúria decorrente da destruição das células anormais da HPN. E pode ser evitado pela remoção dos leucócitos da unidade de transfusão por lavagem ou filtragem adequada. A lavagem também removerá qualquer complemento residual das células.[40] O excesso de ferro não é um problema nos pacientes com HPN, uma vez que as perdas crônicas pela urina resultam em deficiência de ferro mesmo nos pacientes que receberam grandes volumes de transfusão.

■ com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes

adjunto

#### agentes estimuladores da eritropoese

##### Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 U por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 60,000 U/semana

##### OU

» **alfadarbepoetina**: 200 microgramas por via subcutânea a cada 2 semanas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 microgramas a cada 2 semanas

» Embora os níveis de EPO estejam geralmente altos na HPN, injeções suplementares de EPO recombinante foram consideradas úteis em alguns pacientes.[35] [36] A EPO é normalmente considerada segura na gestação, mas não há dados conclusivos sobre seu uso em pacientes gestantes com HPN. O benefício potencial deve ser avaliado em comparação ao risco de trombose relacionado ao uso de EPO.

» Se a Hb não aumentou pelo menos 10 g/L (1 g/dL) após 4 semanas da dose inicial de alfaepoetina, a dose pode ser aumentada se os níveis de ferro forem satisfatórios.

■ com deficiência de ferro

mais

#### reposição de ferro por via oral ou parenteral

##### Opções primárias

## Agudo

» **sulfato ferroso**: 2-3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas  
Dose expressada como ferro elementar.

### Opções secundárias

» **ferrodextrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: 125 mg por via intravenosa uma vez por semana por 8 semanas, dose máxima cumulativa de 1000 mg

OU

» **sacarose de ferro**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carboximaltose férrica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com HPN perdem até 20 vezes mais ferro por dia que as pessoas saudáveis e podem precisar de suplementação de ferro oral ou parenteral. A reposição de ferro pode ser seguida por um episódio de hemoglobinúria de curta duração.[39]

» A suplementação oral de ferro é uma maneira fácil de repor o ferro e é geralmente administrada como ferro elementar. Se os pacientes não conseguem tolerar o ferro por via oral ou apresentam uma perda tão rápida que o ferro por via oral não consegue repor as perdas, este pode ser administrado por via parenteral. O ferro parenteral é normalmente seguro, embora casos graves de anafilaxia tenham sido relatados.

» O tratamento é continuado até que o armazenamento de ferro, monitorado pela ferritina sérica, esteja adequado e não em excesso, ou que a hemólise tenha sido bloqueada pelo eculizumabe.

**HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: não gestante**

1a

**tratamento de distúrbio subjacente: imunossupressores**

## Agudo

## Opções primárias

» imunoglobulina linfocitária, globulina antitimocítica (equina): consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-e-

» ciclosporina: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A hipofunção da medula óssea na HPN, assim como na anemia aplásica, pode ser tratada com globulina antitimocítica e ciclosporina.[47]

## 2a tratamento de distúrbio subjacente: transplante de medula óssea

» Se a globulina antitimocítica e a ciclosporina forem ineficazes, o transplante de células-tronco hematopoiéticas pode ser considerado, particularmente se um doador compatível na família estiver disponível.[48] [49] [50] Essas medidas são necessárias se a contagem plaquetária e/ou de granulócitos, em particular, se tornar muito baixa (por exemplo, contagem absoluta de neutrófilos  $<0.5 \times 10^9/L$  [ $<500/\text{microlitro}$ ]).

» O transplante de células-tronco cura a hipofunção da medula óssea na HPN. Quando bem-sucedido, todas as manifestações da doença são eliminadas. No entanto, apresenta o risco comum de óbito e uma morbidade crônica decorrente da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica.

■ com hemoglobina (Hb)  $<85 \text{ g/L}$  ( $<8.5 \text{ g/dL}$ )

mais

## transfusão de eritrócitos

» Os pacientes podem precisar de transfusão de eritrócitos se a Hb cair a um nível sintomático (fadiga, dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca), geralmente  $<85 \text{ g/L}$  ( $<8.5 \text{ g/dL}$ ). Isso é ocasionalmente acompanhado por um episódio de hemoglobinúria decorrente da destruição das células anormais da HPN. E pode ser evitado pela remoção dos leucócitos da unidade de transfusão por lavagem ou filtragem adequada. A lavagem também removerá qualquer complemento residual das células.[40] O excesso de ferro não é um problema nos pacientes com HPN, uma vez que as perdas crônicas pela urina resultam em deficiência de ferro mesmo nos pacientes que receberam grandes volumes de transfusão.

■ com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes

adjunto

## agentes estimuladores da eritropoese

## Opções primárias

## Agudo

» **alfaepoetina**: 40,000 U por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 60,000 U/semana

**OU**

» **alfadarbepoetina**: 200 microgramas por via subcutânea a cada 2 semanas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 microgramas a cada 2 semanas

» Embora os níveis de EPO estejam geralmente altos na HPN, injeções suplementares de EPO recombinante foram consideradas úteis em alguns pacientes.[35] [36]

» Se a Hb não aumentou pelo menos 10 g/L (1 g/dL) após 4 semanas da dose inicial de alfaepoetina, a dose pode ser aumentada se os níveis de ferro forem satisfatórios.

..... ■ **com deficiência de ferro**

**mais**

**reposição de ferro por via oral ou parenteral**

#### Opções primárias

» **sulfato ferroso**: 2-3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas. Dose expressada como ferro elementar.

#### Opções secundárias

» **ferrodextrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: 125 mg por via intravenosa uma vez por semana por 8 semanas, dose máxima cumulativa de 1000 mg

**OU**

» **sacarose de ferro**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **carboximaltose férrica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com HPN perdem até 20 vezes mais ferro por dia que as pessoas saudáveis e podem precisar de suplementação de ferro

## Agudo

### ■ com trombose

### mais

oral ou parenteral. A reposição de ferro pode ser seguida por um episódio de hemoglobinúria de curta duração.[39]

» A suplementação oral de ferro é uma maneira fácil de repor o ferro e é geralmente administrada como ferro elementar. Se os pacientes não conseguem tolerar o ferro por via oral ou apresentam uma perda tão rápida que o ferro por via oral não consegue repor as perdas, este pode ser administrado por via parenteral. O ferro parenteral é normalmente seguro, embora casos graves de anafilaxia tenham sido relatados.

» O tratamento é continuado até que o armazenamento de ferro, monitorado pela ferritina sérica, esteja adequado e não em excesso, ou que a hemólise tenha sido bloqueada pelo eculizumabe.

### trombólise

#### Opções primárias

» **alteplase**: 100 mg por via intravenosa administrada ao longo de 2 horas

#### OU

» **uroquinase**: 4400 U/kg por via intravenosa como dose de ataque, seguidas por 4400 U/kg/hora em infusão intravenosa de 12 horas

#### OU

» **reteplase**: 10 U em bolus intravenoso inicialmente, seguidas por 10 U após 30 minutos

» Agentes trombolíticos como uroquinase ou ativador de plasminogênio tecidual podem ser usados no estágio agudo da trombose, a não ser que a contagem plaquetária esteja menor que  $50 \times 10^9/L$  (50,000/microlitro) ou que a trombólise seja intracraniana.[41]

» Para a trombose cerebral, são usadas terapias antiedema (geralmente dexametasona ou manitol) e anticoagulante, mas as evidências são limitadas.

» Isso deve ser seguido por anticoagulação completa com varfarina ou heparina (preferencialmente heparina de baixo peso molecular).

## Agudo

HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: gestante com trombose

HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: gestante com trombose

1a

**trombólise**

» Não há dados que deem suporte à terapia trombolítica em gestantes com HPN. Geralmente, a trombólise sistêmica é considerada arriscada em gestantes, mesmo com uma quantidade pequena de relatos revelando desfechos encorajadores com complicações tratáveis em casos de trombose com risco de vida.[44] Consulte um especialista para obter orientação sobre o tratamento.

■ com hemoglobina (Hb) <85 g/L (<8.5 g/dL)

mais

**transfusão de eritrócitos**

» Os pacientes podem precisar de transfusão de eritrócitos se a Hb cair a um nível sintomático (fadiga, dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca), geralmente <85 g/L (<8.5 g/dL). Isso é ocasionalmente acompanhado por um episódio de hemoglobinúria decorrente da destruição das células anormais da HPN. E pode ser evitado pela remoção dos leucócitos da unidade de transfusão por lavagem ou filtragem adequada. A lavagem também removerá qualquer complemento residual das células.[40] O excesso de ferro não é um problema nos pacientes com HPN, uma vez que as perdas crônicas pela urina resultam em deficiência de ferro mesmo nos pacientes que receberam grandes volumes de transfusão.

■ com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes

adjunto

**agentes estimuladores da eritropoese**

### Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 U por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 60,000 U/semana

**OU**

» **alfadarbepoetina**: 200 microgramas por via subcutânea a cada 2 semanas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 microgramas a cada 2 semanas

» Embora os níveis de EPO estejam geralmente altos na HPN, injeções suplementares de EPO recombinante foram consideradas úteis em alguns pacientes.[35] [36] A EPO é normalmente considerada segura na gestação, mas não há dados conclusivos sobre seu uso em pacientes gestantes com HPN. O benefício potencial

## Agudo

### ■ com deficiência de ferro

mais

deve ser avaliado em comparação ao risco de trombose relacionado ao uso de EPO.

» Se a Hb não aumentou pelo menos 10 g/L (1 g/dL) após 4 semanas da dose inicial de alfaepoetina, a dose pode ser aumentada se os níveis de ferro forem satisfatórios.

### reposição de ferro por via oral ou parenteral

#### Opções primárias

» **sulfato ferroso**: 2-3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas. Dose expressada como ferro elementar.

#### Opções secundárias

» **ferrodextrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: 125 mg por via intravenosa uma vez por semana por 8 semanas, dose máxima cumulativa de 1000 mg

OU

» **sacarose de ferro**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **carboximaltose férrica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com HPN perdem até 20 vezes mais ferro por dia que as pessoas saudáveis e podem precisar de suplementação de ferro oral ou parenteral. A reposição de ferro pode ser seguida por um episódio de hemoglobinúria de curta duração.[39]

» A suplementação oral de ferro é uma maneira fácil de repor o ferro e é geralmente administrada como ferro elementar. Se os pacientes não conseguem tolerar o ferro por via oral ou apresentam uma perda tão rápida que o ferro por via oral não consegue repor as perdas, este pode ser administrado por via parenteral. O ferro parenteral é normalmente seguro, embora casos graves de anafilaxia tenham sido relatados.

## Agudo

» O tratamento é continuado até que o armazenamento de ferro, monitorado pela ferritina sérica, esteja adequado e não em excesso.

### HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: gestante sem trombose

HPN no contexto de outro distúrbio de medula óssea específico: gestante sem trombose

1a

#### trombopprofilaxia

##### Opções primárias

» **enoxaparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

OU

» **dalteparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

##### Opções secundárias

» **heparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» O risco de complicações trombóticas em gestantes com HPN é alto.[45] Por esse motivo, recomenda-se a anticoagulação com heparina de baixo peso molecular (HBPM).

» Os pacientes devem começar com a HBPM logo que a gestação for documentada e continuar o tratamento por pelo menos 3 meses após o parto.[34]

» A HBPM é considerada ideal, apresentando menos riscos que a heparina não fracionada na trombocitopenia induzida por heparina.

» A varfarina é contraindicada na gestação devido aos efeitos teratogênicos.[46]

■ com hemoglobina (Hb) <85 g/L (<8.5 g/dL)

mais

#### transfusão de eritrócitos

» Os pacientes podem precisar de transfusão de eritrócitos se a Hb cair a um nível sintomático (fadiga, dispneia e sintomas de insuficiência cardíaca), geralmente <85 g/L (<8.5 g/dL). Isso é ocasionalmente acompanhado por um episódio de hemoglobinúria decorrente da destruição das células anormais da HPN. E pode ser evitado pela remoção dos leucócitos da unidade de transfusão por lavagem ou filtragem adequada. A lavagem também removerá qualquer complemento residual



## Agudo

- com anemia aplásica e/ou dano renal subjacentes

adjunto

das células.[40] O excesso de ferro não é um problema nos pacientes com HPN, uma vez que as perdas crônicas pela urina resultam em deficiência de ferro mesmo nos pacientes que receberam grandes volumes de transfusão.

**agentes estimuladores da eritropoese**

### Opções primárias

» **alfaepoetina**: 40,000 U por via subcutânea uma vez por semana inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 60,000 U/semana

**OU**

» **alfadarbepoetina**: 200 microgramas por via subcutânea a cada 2 semanas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 microgramas a cada 2 semanas

» Embora os níveis de EPO estejam geralmente altos na HPN, injeções suplementares de EPO recombinante foram consideradas úteis em alguns pacientes.[35] [36] A EPO é normalmente considerada segura na gestação, mas não há dados conclusivos sobre seu uso em pacientes gestantes com HPN. O benefício potencial deve ser avaliado em comparação ao risco de trombose relacionado ao uso de EPO.

» Se a Hb não aumentou pelo menos 10 g/L (1 g/dL) após 4 semanas da dose inicial de alfaepoetina, a dose pode ser aumentada se os níveis de ferro forem satisfatórios.

- com deficiência de ferro

mais

**reposição de ferro por via oral ou parenteral**

### Opções primárias

» **sulfato ferroso**: 2-3 mg/kg/dia por via oral administrados em 2-3 doses fracionadas. Dose expressada como ferro elementar.

### Opções secundárias

» **ferrodextrana**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **complexo de gluconato férrico de sódio**: 125 mg por via intravenosa uma vez por semana por 8 semanas, dose máxima cumulativa de 1000 mg

**OU**

## Agudo

» **sacarose de ferro**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**OU**

» **carboximaltose férrica**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com HPN perdem até 20 vezes mais ferro por dia que as pessoas saudáveis e podem precisar de suplementação de ferro oral ou parenteral. A reposição de ferro pode ser seguida por um episódio de hemoglobinúria de curta duração.[39]

» A suplementação oral de ferro é uma maneira fácil de repor o ferro e é geralmente administrada como ferro elementar. Se os pacientes não conseguem tolerar o ferro por via oral ou apresentam uma perda tão rápida que o ferro por via oral não consegue repor as perdas, este pode ser administrado por via parenteral. O ferro parenteral é normalmente seguro, embora casos graves de anafilaxia tenham sido relatados.

» O tratamento é continuado até que o armazenamento de ferro, monitorado pela ferritina sérica, esteja adequado e não em excesso.

### HPN subclínica: não gestante

#### 1a monitoramento

» Os pacientes assintomáticos com clones de HPN pequenos e sem evidência de hemólise (sem anemia) devem receber acompanhamento periódico e ser tratados no contexto das complicações emergentes.

### HPN subclínica: gestante

#### 1a tromboprolifaxia

##### Opções primárias

» **enoxaparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**OU**

» **dalteparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**Agudo****Opções secundárias**

» **heparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Não há dados concretos sobre a HPN subclínica, mas parece prudente iniciar a trombopprofilaxia quando uma gestação é documentada.[46]

» A heparina de baixo peso molecular é considerada ideal, apresentando menos riscos que a heparina não fracionada na trombocitopenia induzida por heparina.

**Em curso**

**após HPN clínica aguda com trombose: não gestante**

**1a anticoagulação pela vida toda****Opções primárias**

» **enoxaparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**OU**

» **dalteparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**OU**

» **heparina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

**OU**

» **varfarina**: consulte o protocolo clínico e de diretrizes terapêuticas local para obter informações sobre dosagens

» Os agentes trombolíticos usados no estágio agudo da trombose devem ser seguidos por anticoagulação completa com varfarina ou heparina (preferencialmente heparina de baixo peso molecular).

» Os pacientes com trombose documentada devem receber profilaxia secundária por toda a

## Em curso

vida. A maioria dos autores sugere uma razão normalizada internacional (INR) alvo de 2.0-2.5.

» No passado, os pacientes com trombose eram mantidos com anticoagulantes pelo resto da vida. Isso ainda é recomendado, embora não esteja claro se isso é necessário nos pacientes recebendo eculizumabe. O eculizumabe parece reduzir acentuadamente a incidência de trombose na HPN.[42] 1[B]Evidence

» A anticoagulação profilática com derivados da varfarina ou heparina foi usada com sucesso variável.[43]

## Novidades

### Terapia gênica

Embora o gene das mutações responsáveis pela hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) seja conhecido e sequenciado, a eficácia da terapia gênica (a substituição do gene mutante por um gene normal) é improvável que funcione já que as influências que causaram a expansão do clone defeituoso ainda estariam presumivelmente ativas. Um clone normal persiste na maioria dos casos de HPN.

### ALXN1210

Um anticorpo anticomplemento do componente 5 (C5) de ação prolongada que inibe o complemento terminal. ALXN1210 está atualmente em um estudo de progressão de dose para HPN e em ensaios de fase 3 com pessoas com HPN. A Agência Europeia de Medicamentos e a Food and Drug Administration dos EUA concederam o estatuto de medicamento órfão ao ALXN1210.

### Coversin®

Um inibidor de complemento de proteínas pequenas recombinante evita a liberação de C5a e formação de C5b-9 (ou complexo de ataque à membrana) por meio de sua ação sobre o componente C5 do complemento. Ele também reduz a inflamação inibindo independentemente a atividade do LTB4. Recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da Food and Drug Administration dos EUA para o tratamento da HPN em pacientes com polimorfismos conferindo resistência ao eculizumabe.

### RA101495

Este inibidor sintético de peptídeos macrocíclicos do C5 está atualmente na fase 2 de desenvolvimento como uma injeção subcutânea autoadministrada para o tratamento da HPN. As ligações do peptídeo complementam o C5, inibindo sua clivagem em C5a e b quando as vias clássica, alternativa ou lectina são ativadas. Ele também perturba a interação entre C5b e C6 evitando, portanto, a montagem do complexo de ataque à membrana. A Food and Drug Administration dos EUA concedeu a designação de medicamento órfão ao RA101495.

### APL-2

A ativação não controlada do sistema complemento na HPN acarreta hemólise extravascular mediada por acúmulo de C3b na superfície da célula e em hemólise intravascular acionada pelo complexo de ataque à membrana. APL-2 é um inibidor de peptídeos cíclico do C3 que pode evitar essa hemólise em pacientes que continuam a ser dependentes de transfusão como resultado de ativação contínua do C3 apesar do tratamento com eculizumabe. A eficácia e segurança do APL-2 no tratamento de pacientes com HPN estão sendo avaliadas atualmente em um ensaio de fase 3. [\[ClinicalTrials.gov\]](#)

## Recomendações

### Monitoramento

Todos os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) devem ser observados uma vez por ano e com maior frequência se estiverem mais doentes. Os pacientes que precisam de transfusão devem ser observados pelo menos a cada 2 meses. O tamanho do clone da HPN deve ser avaliado por citometria de fluxo pelo menos uma vez por ano. Os pacientes recebendo eculizumabe serão observados a cada 2 semanas para receber a terapia.

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem relatar quaisquer sintomas incomuns, particularmente aqueles que possam sugerir o desenvolvimento de trombose (dor abdominal persistente, cefaleia grave e inchaço abdominal). Os pacientes recebendo eculizumabe devem relatar imediatamente ao médico qualquer febre acima de 100.4 °F (38 °C). Qualquer paroxismo grave de hemoglobinúria deve ser atendido e tratado com a hidratação adequada.

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>leucemia</b>	<b>curto prazo</b>	<b>baixa</b>
Desenvolve-se em 2% a 5% dos pacientes com HPN, geralmente o tipo mielogênico agudo. <sup>[17]</sup> O diagnóstico é por inspeção do sangue ou biópsia da medula óssea. Normalmente não responde bem ao tratamento comum.		
<b>Síndrome de Budd-Chiari</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Cerca de 10% dos pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) apresentam trombose da veia hepática. É especialmente provável durante a gestação ou episódios hemoglobinúricos graves. É melhor diagnosticada por tomografia computadorizada ou dopplerfluxometria das veias hepáticas. <sup>[51]</sup> O quadro é tratado com trombólise (se recente), anticoagulação (de preferência com heparina de baixo peso molecular), <sup>[51]</sup> e eculizumabe, o que parece evitar sua ocorrência.		
<b>outras trombooses intra-abdominais</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Outras trombooses ocorrem com alta frequência na HPN. Elas são diagnosticadas e tratadas de forma muito semelhante à síndrome de Budd-Chiari: trombólise (se recente), anticoagulação (de preferência com heparina de baixo peso molecular), <sup>[51]</sup> e eculizumabe, o que parece evitar sua ocorrência.		
<b>trombose cerebral</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Provavelmente o segundo tipo mais comum de trombose (após os eventos abdominais). <sup>[19]</sup>  A trombose do seio venoso é a mais comum. Também ocorrem eventos arteriais. A ressonância nuclear magnética e a angiografia por ressonância magnética são os melhores métodos para o diagnóstico. O tratamento é principalmente de suporte. Não há benefícios comprovados para a terapia antiedema e anticoagulante. <sup>[52]</sup>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>insuficiência renal</b>	<b>longo prazo</b>	<b>média</b>
Provavelmente 40% dos pacientes apresentam uma disfunção renal significativa e 5% a 15% morrem devido à insuficiência renal.[17] A causa do óbito é presumivelmente o dano decorrente da hemoglobinúria. O tratamento, uma vez que a insuficiência renal esteja presente, é o mesmo que para qualquer outra insuficiência renal (mudanças alimentares, medidas de redução de fosfato, diálise renal, etc.). O eculizumabe pode evitar a insuficiência renal.		
<b>falência da medula óssea</b>	<b>longo prazo</b>	<b>baixa</b>
A medula óssea pode, por fim, falhar na HPN, tornando-se assim como na anemia aplásica. O diagnóstico é realizado por biópsia. O tratamento é com globulina antitumoral, ciclosporina ou transplante de células-tronco.[47] [48] [49] [50]		

## Prognóstico

A história natural da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) não é totalmente conhecida, provavelmente por causa de sua raridade. Além disso, o advento de um tratamento específico provavelmente irá alterar a história natural da doença.[27] A maioria dos estudos nos EUA ou Europa mostram uma expectativa de vida mediana pós-diagnóstico de 10 a 15 anos.[10] [17] [22] Esse período pode ser maior nas populações do Leste Asiático, uma vez que essas populações apresentam uma incidência menos acentuada de trombose, sendo o pior prognóstico observado entre populações da Europa. Embora incomum, o clone da HPN pode desaparecer espontaneamente.[10] [17]

### HPN no contexto de anemia aplásica

A evolução clínica pode ser determinada pelo grau e responsividade da anemia aplásica. A incidência de trombose e sobrevida global entre os pacientes ocidentais não parece ser diferente se houver história prévia de anemia aplásica.[14]

### HPN subclínica

Os pacientes que apresentam HPN subclínica não progridem tipicamente para HPN clínica. Em quatro quintos dos casos nos quais as células deficientes de GPI-AP são detectadas em condições de falência medular, essas células compõem <1% dos granulócitos circulantes totais. Esses pacientes não apresentam evidências clínicas ou bioquímicas de hemólise, e não precisam de tratamento específico para HPN.[2]

## Diretrizes de diagnóstico

### Internacional

#### Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

**Publicado por:** International PNH Interest Group

**Última publicação em:**  
2005

### América do Norte

#### The physician's guide to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

**Publicado por:** The National Organization for Rare Disorders

**Última publicação em:**  
2016

## Diretrizes de tratamento

### Internacional

#### Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

**Publicado por:** International PNH Interest Group

**Última publicação em:**  
2005

#### Consensus guidelines to detect GPI-deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders: Part 1 – clinical utility

**Publicado por:** International Clinical Cytology Society/European Society for Clinical Cell Analysis

**Última publicação em:**  
2018

### América do Norte

#### The physician's guide to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

**Publicado por:** The National Organization for Rare Disorders

**Última publicação em:**  
2016



## Recursos online

---

1. [ClinicalTrials.gov](#) (*external link*)

## Nível de evidência

1. Eculizumabe e tromboembolismo: há evidências de qualidade moderada de um estudo de extensão não cego de que o tratamento com eculizumabe reduz o risco de tromboembolismo clínico em pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN).[\[42\]](#)  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

## Artigos principais

- Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. ASH Education Book 2016;2016(1):208-16. [Resumo](#)
- Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr. Dameshek's riddle, restated. Blood. 1992;79:1385-1392. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rother R, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. JAMA. 2005;293:1653-1662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 2008;112:3099-3106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- De Castro C III, Rosse W. NORD physician guide to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). 2016. <http://nordphysicianguides.org/> [Texto completo](#)
- 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. Cytometry B Clin Cytom. 2018;94(1):16-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow-up and prognostic factors. Lancet. 1996;348:573-577. [Resumo](#)
- Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106:3699-3709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(10):CD010340. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Referências

1. Rosse W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. Medicine (Baltimore). 1997;76:63-93. [Resumo](#)
2. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. ASH Education Book 2016;2016(1):208-16. [Resumo](#)
3. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell. 1993;73:703-711. [Resumo](#)
4. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr. Dameshek's riddle, restated. Blood. 1992;79:1385-1392. [Texto completo](#) [Resumo](#)

5. Hall SE, Rosse WF. The use of monoclonal antibodies and flow cytometry in the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1996;87:5332-5340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Ware RE, Heeney MM, Pickens CV, et al. A multistep model for the pathogenesis and evolution of PNH. In: Omine M, Kinoshita T, eds. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders: molecular aspects of pathogenesis*. Tokyo, Japan: Springer; 2003:41.
7. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. *Br J Haematol*. 2009;147(1):102-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Rother R, Bell L, Hillmen P, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005;293:1653-1662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Clark DA, Butler SA, Braren V, et al. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1981;57:83-89. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *New Engl J Med*. 1995;333:1253-1259. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Dunn DE, Tanawattanachareon P, Boccuni P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med*. 1999;131:401-408. [Resumo](#)
12. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, et al. Late haematological complications in severe aplastic anemia. *Br J Haematol*. 1988;69:413-418. [Resumo](#)
13. Young NS, Maciejewski JP, Sloand E. The enigma of the aplastic anemia/PNH syndrome. In: Omine M, Kinoshita T, eds. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders: molecular aspects of pathogenesis*. Tokyo, Japan: Springer; 2003:149.
14. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112:3099-3106. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, et al. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica*. 2009;94:29-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Okamoto M, Shichishima T, Noji H, et al. High frequency of several PIG-A mutations in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2006;20:627-634. [Resumo](#)
17. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83:193-207. [Resumo](#)
18. De Castro C III, Rosse W. *NORD physician guide to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)*. 2016. <http://nordphysicianguides.org/> [Texto completo](#)

19. Poulou LS, Vakrinou G, Pomoni A, et al. Stroke in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: patterns of disease and outcome. *Thromb Haemost.* 2007;98:699-701. [Resumo](#)
20. 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. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018;94(1):16-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. *Am J Clin Pathol.* 2000;114:459-466. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Socie G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long term follow-up and prognostic factors. *Lancet.* 1996;348:573-577. [Resumo](#)
23. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106:3699-3709. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355:1233-1243. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2004;350:552-559. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, et al. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD010340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117:6786-6792. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013;162:62-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1544-1550. [Resumo](#)
30. Rosse WF. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 1982;60:20-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Danilov AV, Smith H, Craig S, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res.* 2009;33:e4-e5. [Resumo](#)
32. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010;149:446-450. [Resumo](#)

33. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015;373:1032-1039. [Resumo](#)
34. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119–126. [Resumo](#)
35. Balleari E, Gatti AM, Mareni C, et al. Recombinant human erythropoietin for long-term treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 1996;81:143-147. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Bourantas K. High-dose recombinant human erythropoietin and low-dose corticosteroids for treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol*. 1994;91:62-65. [Resumo](#)
37. Hill A, Richards SJ, Rother RP, et al. Erythropoietin treatment during complement inhibition with eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2007;92:e31-e33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Regnier L. Erythropoietin used in renal failure complicated by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *ANNA J*. 1989;16:512-513. [Resumo](#)
39. Rosse WF, Gutterman LA. The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1970;36:559-565. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Rosse WF. Transfusion in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: to wash or not to wash? *Transfusion*. 1989;29:663-664. [Resumo](#)
41. Kuo GP, Brodsky RA, Kim HS. Catheter-directed thrombolysis and thrombectomy for the Budd-Chiari syndrome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in three patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2006;17:383-387. [Resumo](#)
42. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110:4123-4128. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2003;102:3587-3591. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. te Raa GD, Ribbert LS, Snijder RJ, et al. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. *Thromb Res*. 2009;124:1-5. [Resumo](#)
45. Bjorge L, Ernst P, Haram KO. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:1067-1071. [Resumo](#)
46. Ray JG, Burows RF, Ginsberg JS, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the risk of venous thrombosis: review and recommendations for management of the pregnant and nonpregnant patient. *Haemostasis*. 2000;30:103-117. [Resumo](#)
47. Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; current issues in pathophysiology and treatment. *Curr Hematol Rep*. 2005;4:103-109. [Resumo](#)

48. Lee JL, Lee JH, Lee JH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol.* 2003;71:114-118. [Resumo](#)
49. Antin JH, Ginsburg D, Smith BR, et al. Bone marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: eradication of the PNH clone and documentation of complete lymphohematopoietic engraftment. *Blood.* 1985;66:1247-1250. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 1992;39:283-288. [Resumo](#)
51. Senzolo M, Cholongitas EC, Patch D, et al. Update on the classification, assessment of prognosis and therapy of Budd-Chiari syndrome. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:182-190. [Texto completo](#) [Resumo](#)
52. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome: an overview. *J Thromb Haemost.* 2007;5:642-645. [Texto completo](#) [Resumo](#)

## Imagens

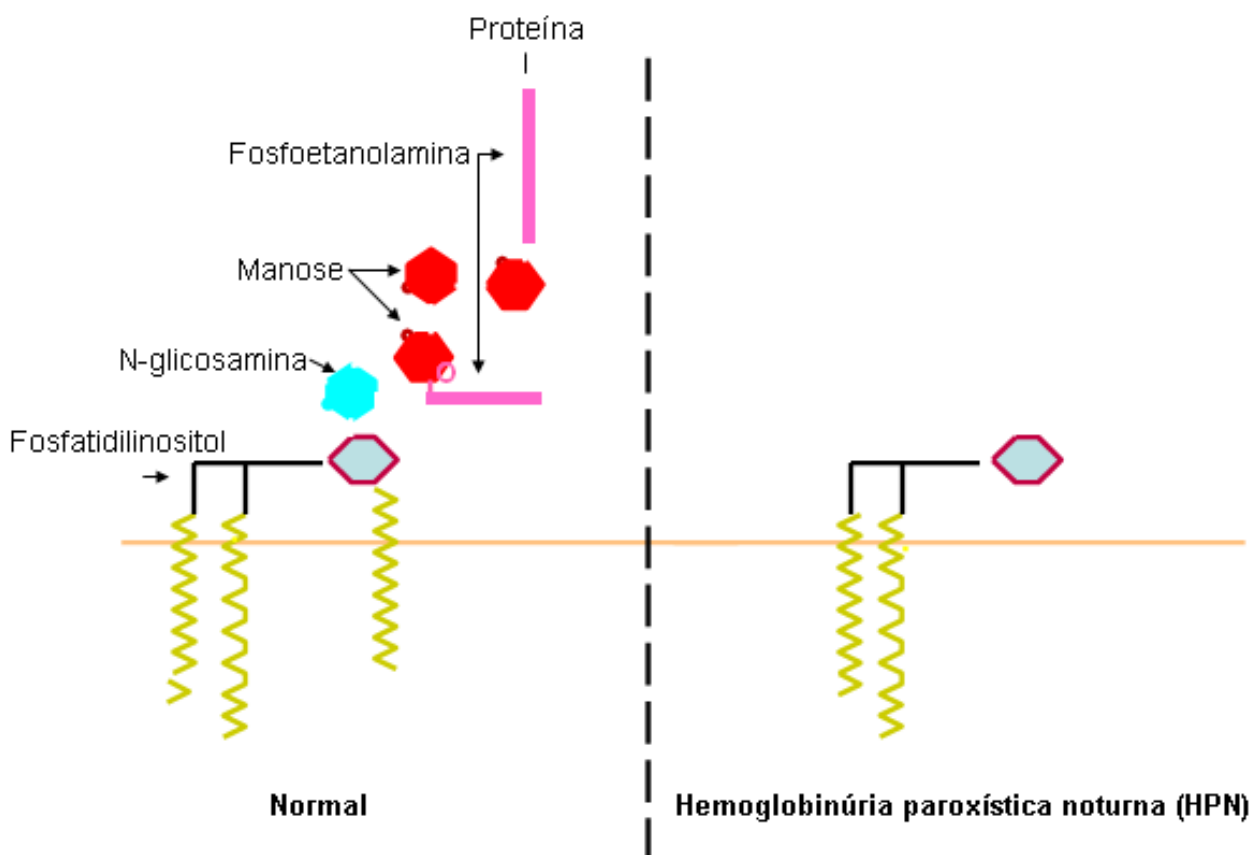


Figura 1: Âncora glicosilfosfatidilinositol na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)

Do acervo do Dr. Wendell F. Rosse



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 20, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2018. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **Ilene Ceil Weitz, MD**

---

Associate Professor of Clinical Medicine

Jane Anne Nohl Division of Hematology, Keck-USC School of Medicine, Los Angeles, CA

DIVULGAÇÕES: ICW receives speaker honoraria from and undertakes consultancy for Alexion Pharmaceuticals.

### // Reconhecimentos:

Dr Ilene Ceil Weitz would like to gratefully acknowledge Dr Wendell F. Rosse, the previous contributor to this topic. WFR serves on advisory boards and educational faculties for Alexion Pharmaceuticals.

### // Colegas revisores:

#### **David Dingli, MD, PhD**

---

Associate Professor of Medicine

Mayo Clinic, Rochester, MN

DIVULGAÇÕES: DD declares that he has no competing interests.

#### **Panayiotis D. Ziakas, MD, MSc, PhD**

---

Department of Pathophysiology

Medical School, University of Athens, Athens, Greece

DIVULGAÇÕES: PDZ declares that he has no competing interests.