

HEMOGLOBINOBATIAS: ASPECTOS CLÍNICOS, FISIOPATOLOGIA, FATORES DE RISCO E ESTRATÉGIAS DE DIAGNÓSTICO E MANEJO.

AUTORES

Izabela Almeida LIMA

Gabriela Brito Amaral NUMER

Discentes da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

Soraia El HASSAN

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal da célula-tronco hematopoética causada por mutação somática no gene *PIG-A*, responsável pela síntese da âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI). A deficiência dessa estrutura impede a expressão de proteínas reguladoras do complemento, como CD55 e CD59, tornando as células sanguíneas vulneráveis à lise mediada pelo complemento. O quadro clínico é marcado por hemólise intravascular crônica, liberação de hemoglobina livre, consumo de óxido nítrico e aumento do risco trombótico, importante determinante de morbimortalidade. O diagnóstico laboratorial evoluiu de testes de triagem pouco sensíveis, como o teste de Ham e métodos de aglutinação, para a citometria de fluxo multiparamétrica, atualmente considerada padrão-ouro. Essa técnica permite identificar e quantificar o clone HPN em diferentes linhagens celulares, inclusive em pacientes previamente transfundidos, além de possibilitar acompanhamento evolutivo mais preciso. A introdução dos inibidores do complemento C5, como eculizumabe e ravulizumabe, modificou significativamente o prognóstico, com redução da hemólise, da necessidade transfusional e dos eventos trombóticos. Novas abordagens terapêuticas, incluindo inibidores de C3 e agentes direcionados à via alternativa do complemento, vêm sendo estudadas para controle da hemólise residual. O acesso ao diagnóstico adequado e às terapias direcionadas é fundamental para melhorar os desfechos clínicos.

PALAVRAS - CHAVE

Hemoglobinúria paroxística noturna; Citometria de fluxo; Complemento; Terapias.

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a clonal disorder of the hematopoietic stem cell resulting from a somatic mutation in the *PIG-A* gene, which impairs the synthesis of the glycosylphosphatidylinositol (GPI) anchor. The absence of GPI-anchored proteins, including the complement regulators CD55 and CD59, increases susceptibility of blood cells to complement-mediated intravascular hemolysis. Clinically, the disease is characterized by chronic hemolysis, elevated levels of circulating free hemoglobin, nitric oxide depletion, and a marked predisposition to thrombosis, which represents a leading cause of mortality. Diagnostic approaches have progressed substantially. Traditional screening assays, such as the Ham test and gel agglutination techniques, have been replaced by multiparametric flow cytometry, which allows precise identification and quantification of the PNH clone in multiple cell lineages, even in transfused individuals. This method also supports longitudinal monitoring of clonal size. Therapeutically, complement inhibition has reshaped disease management. C5 inhibitors, including eculizumab and ravulizumab, have demonstrated consistent reductions in hemolysis, transfusion dependence, and thrombotic complications. Ongoing investigations focus on proximal complement blockade, particularly C3 inhibition and agents targeting the alternative pathway, aiming to control residual hemolysis. Early diagnosis and timely access to targeted therapy remain central to improving patient outcomes.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Flow cytometry; Complement system; Therapies.

1. INTRODUÇÃO

As hemoglobinopatias constituem um grupo de doenças hereditárias decorrentes de mutações nos genes responsáveis pela síntese das cadeias globínicas, resultando em alterações estruturais ou quantitativas da hemoglobina. Essas modificações comprometem a estabilidade da molécula e a integridade eritrocitária, reduzindo a eficiência do transporte de oxigênio e levando a graus variados de anemia hemolítica. Sua distribuição global reflete padrões históricos de migração e pressão seletiva exercida pela malária, sendo particularmente prevalentes na África Subsaariana, região do Mediterrâneo, Oriente Médio, Sudeste Asiático e Américas (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; WEATHERALL, 2010).

Entre as formas de maior impacto clínico destacam-se a anemia falciforme e as talassemias. A anemia falciforme resulta de mutação pontual no gene da beta-globina, com substituição do ácido glutâmico por valina e formação da hemoglobina S, cuja polimerização em condições de hipóxia desencadeia deformação eritrocitária, hemólise crônica e fenômenos vaso-oclusivos. As talassemias caracterizam-se pela redução ou ausência da síntese das cadeias alfa ou beta, gerando desequilíbrio na produção globínica, eritropoese ineficaz e anemia crônica de intensidade variável (WEATHERALL; CLEGG, 2001). Ambas estão associadas a complicações multissistêmicas, incluindo acometimento cardiovascular, hepático, renal e infeccioso, com repercussões significativas sobre morbimortalidade e qualidade de vida.

Nesse cenário, políticas de rastreamento neonatal, diagnóstico precoce e seguimento multidisciplinar são estratégias fundamentais para redução de complicações e melhoria dos desfechos clínicos, conforme recomendado por diretrizes internacionais e nacionais (BRASIL, 2015; HOFFBRAND; MOSS, 2018). No âmbito das anemias hemolíticas, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) insere-se como entidade adquirida distinta das hemoglobinopatias hereditárias, mas de grande relevância no diagnóstico diferencial. Decorre de mutação somática no gene *PIG-A*, determinando deficiência da âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI) e ausência de proteínas

reguladoras do complemento, como CD55 e CD59, o que predispõe à hemólise intravascular mediada pelo sistema complemento e a eventos trombóticos potencialmente graves (BRODSKY, 2014; VERSINO; FATTIZZO, 2014).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Fisiopatologia das hemoglobinopatias

As hemoglobinopatias resultam de mutações nos genes das cadeias globínicas que determinam a produção de hemoglobinas estruturalmente anormais ou em quantidade reduzida. Essas alterações comprometem a estabilidade molecular, a deformabilidade eritrocitária e a sobrevivência das hemácias, culminando em hemólise crônica, hipóxia tecidual persistente, estresse oxidativo e ativação inflamatória sistêmica (HOFFBRAND; MOSS, 2018; REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010).

Na anemia falciforme, a substituição do ácido glutâmico por valina na posição 6 da cadeia beta origina a hemoglobina S, cuja polimerização em condições de baixa tensão de oxigênio promove rigidez eritrocitária e obstrução da microcirculação. A hemólise libera hemoglobina livre no plasma, levando ao consumo de óxido nítrico, disfunção endotelial e vasculopatia progressiva, elementos centrais na fisiopatologia da doença (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010; KATO et al., 2007).

Nas talassemias, o desequilíbrio entre cadeias alfa e beta gera acúmulo de cadeias livres instáveis, precipitação intracelular e eritropoese ineficaz. Esse processo explica a anemia crônica e, nas formas graves, a dependência transfusional e a sobrecarga de ferro, responsável por complicações cardíacas, hepáticas e endócrinas (WEATHERALL; CLEGG, 2001; CAPPELLINI et al., 2020).

2.2 Manifestações clínicas e impacto sistêmico

As manifestações clínicas variam conforme o genótipo e fatores modificadores individuais. Na doença falciforme, crises vaso-oclusivas recorrentes, síndrome torácica aguda, acidente vascular cerebral e disfunção orgânica progressiva impactam significativamente a morbimortalidade (REES; WILLIAMS; GLADWIN, 2010). A asplenia funcional aumenta a suscetibilidade a infecções graves, especialmente por bactérias encapsuladas.

Nas talassemias maiores, anemia severa nos primeiros anos de vida, alterações ósseas decorrentes da expansão medular e esplenomegalia são características marcantes. A sobrecarga de ferro secundária às transfusões, quando não adequadamente controlada, resulta em dano progressivo a órgãos vitais (CAPPELLINI et al., 2020).

A hemólise crônica e a hipóxia sustentada promovem inflamação sistêmica, consumo de óxido nítrico e disfunção endotelial, mecanismos que contribuem para lesão orgânica cumulativa e redução da expectativa de vida (KATO et al., 2007).

No espectro das anemias hemolíticas adquiridas, a hemoglobinúria paroxística noturna diferencia-se por sua origem clonal. A mutação somática no gene PIG-A compromete a síntese da âncora GPI e a expressão de CD55 e CD59, tornando as células sanguíneas suscetíveis à lise mediada pelo complemento e a eventos trombóticos (BRODSKY, 2014).

2.3 Diagnóstico laboratorial e rastreamento

O diagnóstico das hemoglobinopatias baseia-se na correlação entre dados clínicos e laboratoriais. O hemograma evidencia anemia hemolítica, frequentemente com reticulocitose. A eletroforese de hemoglobina e a cromatografia líquida de alta eficiência permitem identificar e quantificar variantes hemoglobínicas, enquanto testes moleculares auxiliam na confirmação diagnóstica e no aconselhamento genético (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

O rastreamento neonatal é estratégia fundamental para detecção precoce e início oportuno do acompanhamento clínico, reduzindo significativamente complicações e mortalidade (BRASIL, 2015).

Na hemoglobinúria paroxística noturna, a citometria de fluxo consolidou-se como padrão-ouro diagnóstico, substituindo testes clássicos menos sensíveis, ao permitir detecção e quantificação precisa do clone celular (BOROWITZ et al., 2010).

2.4 Estratégias terapêuticas e manejo clínico

O manejo das hemoglobinopatias é multidisciplinar e direcionado à prevenção de complicações. Na anemia falciforme, a hidroxiureia aumenta a produção de hemoglobina fetal e reduz a frequência de crises vaso-oclusivas. Transfusões programadas e quelação de ferro são fundamentais em situações específicas, particularmente nas talassemias graves (CAPPELLINI et al., 2020).

O transplante de células-tronco hematopoéticas representa alternativa potencialmente curativa em casos selecionados, especialmente em pacientes jovens com doença grave (HOFFBRAND; MOSS, 2018).

Na hemoglobinúria paroxística noturna, a introdução dos inibidores do complemento C5, como eculizumabe e ravulizumabe, transformou o prognóstico ao reduzir hemólise e eventos trombóticos. Novas terapias direcionadas à via proximal do complemento vêm sendo estudadas para controle da hemólise residual (HILLMEN et al., 2006; KULASEKARARAJ et al., 2019; VERSINO; FATTIZZO, 2014).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de revisão de literatura, de caráter descritivo e analítico, destinada a sintetizar criticamente as evidências científicas relacionadas às hemoglobinopatias hereditárias e à hemoglobinúria paroxística noturna. A busca bibliográfica foi conduzida em bases de dados indexadas, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), PubMed e MEDLINE, priorizando periódicos nacionais e internacionais de reconhecida relevância na área de Hematologia.

Foram empregados como descritores os termos “Hemoglobinopatias”, “Anemia Falciforme”, “Talassemia”, “Hemoglobina”, “Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria” e “Complement System”, combinados por operadores booleanos para ampliar a sensibilidade e especificidade da busca. Foram incluídos artigos publicados em português e inglês, sem restrição inicial de período, com ênfase em estudos clássicos e diretrizes contemporâneas que abordassem aspectos fisiopatológicos, manifestações clínicas, métodos diagnósticos e estratégias terapêuticas.

A seleção contemplou revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e diretrizes, incluindo publicações de referência como Rees, Williams e Gladwin (2010), Weatherall e Clegg (2001), Cappellini et al. (2020), Brodsky (2014), Hillmen et al. (2006) e Kulasekararaj et al. (2019), além de documentos técnicos nacionais (Brasil, 2015) e obras-texto consolidadas (Hoffbrand; Moss, 2018).

A análise foi conduzida de forma narrativa e crítica, organizando os achados em eixos temáticos que contemplam mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico laboratorial — incluindo eletroforese, HPLC e citometria de

fluxo — e abordagens terapêuticas estabelecidas e emergentes, como hidroxiureia, quelação de ferro, transplante de células-tronco hematopoéticas e inibidores do complemento. A síntese buscou integrar evidências clássicas e atuais, oferecendo panorama atualizado e coerente sobre o diagnóstico e o manejo clínico dessas condições.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No contexto das anemias hemolíticas, a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) assume relevância particular no diagnóstico diferencial das hemólises crônicas, sobretudo quando há marcadores laboratoriais de hemólise intravascular desproporcionais ao grau de anemia, elevação persistente de lactato desidrogenase (LDH), hemoglobinúria e ocorrência de eventos trombóticos em sítios incomuns. Diferentemente das hemoglobinopatias hereditárias, como a doença falciforme descrita por Rees, Williams e Gladwin (2010) e a fisiopatologia vasculopática discutida por Kato et al. (2007), ou das talassemias detalhadas por Weatherall e Clegg (2001) e atualizadas nas diretrizes da Thalassaemia International Federation (CAPPELLINI et al., 2020), a HPN é uma doença adquirida, decorrente de mutação somática no gene PIG-A em célula-tronco hematopoética (BRODSKY, 2014; VERSINO; FATTIZZO, 2014).

Essa mutação compromete a síntese da âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI), levando à deficiência de proteínas reguladoras do complemento, especialmente CD55 e CD59, na superfície das células sanguíneas (ARRUDA, 2010; HOFFBRAND; MOSS, 2018). Como resultado, ocorre ativação descontrolada do sistema complemento, com formação do complexo de ataque à membrana e lise eritrocitária intravascular persistente. Estudos clínicos demonstram que essa hemólise crônica associa-se à liberação de hemoglobina livre plasmática, consumo de óxido nítrico e disfunção endotelial, contribuindo para sintomas como fadiga intensa, dor abdominal, disfagia e disfunção erétil, além de estado pró-trombótico significativo (BRODSKY, 2014; VERSINO; FATTIZZO, 2014).

A trombose constitui a principal causa de mortalidade na HPN, ocorrendo frequentemente em locais atípicos, como veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), veias mesentéricas e sistema nervoso central. Modesto (2006) e Arruda (2010) destacam que eventos trombóticos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia grave, reforçando a importância do reconhecimento precoce.

Do ponto de vista diagnóstico, a introdução da citometria de fluxo multiparamétrica representou avanço decisivo. As diretrizes publicadas por Borowitz et al. (2010) estabeleceram critérios padronizados para detecção e monitoramento do clone HPN por meio da avaliação da ausência de proteínas ancoradas por GPI em eritrócitos e leucócitos, aumentando significativamente a sensibilidade diagnóstica, inclusive em pacientes previamente transfundidos. Ehlert (2021) ressalta que a quantificação do clone em múltiplas linhagens permite melhor estratificação prognóstica e acompanhamento terapêutico.

No âmbito terapêutico, a inibição do complemento modificou substancialmente o curso clínico da doença. O estudo pivotal conduzido por Hillmen et al. (2006) demonstrou que o uso do eculizumabe reduziu significativamente a hemólise intravascular, estabilizou níveis de hemoglobina, diminuiu a necessidade transfusional e reduziu eventos trombóticos. Posteriormente, Kulasekararaj et al. (2019) evidenciaram que o ravulizumabe, com maior intervalo entre infusões, apresentou eficácia não inferior ao eculizumabe na manutenção da supressão do complemento, com perfil de segurança semelhante. Esses resultados consolidaram a inibição do complemento como padrão terapêutico atual, transformando a HPN de doença frequentemente fatal em condição crônica controlável.

Assim, a compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes à HPN não apenas elucidou sua fisiopatologia, mas redefiniu profundamente sua abordagem diagnóstica e terapêutica, destacando a importância da integração entre avanços laboratoriais e terapias direcionadas para melhoria do prognóstico dos pacientes.

5. CONCLUSÃO

As hemoglobinopatias constituem um relevante grupo de doenças genéticas com elevado impacto clínico, social e econômico, sobretudo em populações com ampla diversidade étnica. A compreensão aprofundada de seus mecanismos fisiopatológicos — que envolvem alterações estruturais ou quantitativas da hemoglobina, hemólise crônica, hipóxia tecidual persistente e inflamação sistêmica — associada ao diagnóstico precoce e ao manejo clínico adequado, é fundamental para a redução de complicações, melhora da sobrevida e promoção de melhor qualidade de vida aos indivíduos acometidos.

Nesse contexto, estratégias de rastreamento neonatal, acompanhamento clínico contínuo e abordagem multidisciplinar configuram-se como pilares essenciais no enfrentamento dessas enfermidades, permitindo intervenções precoces, prevenção de danos orgânicos progressivos e otimização do cuidado ao longo da vida. Ademais, o avanço das ferramentas diagnósticas, aliado à ampliação do acesso a terapias específicas, representa elemento central para a redução da morbimortalidade associada às hemoglobinopatias.

No âmbito das anemias hemolíticas adquiridas, a hemoglobinúria paroxística noturna destaca-se como importante diagnóstico diferencial. A adoção da citometria de fluxo como método diagnóstico de referência é imprescindível para a identificação precisa do clone HPN, especialmente em casos com testes de triagem negativos ou em pacientes previamente transfundidos. A introdução dos inibidores do sistema complemento promoveu uma transformação significativa no manejo e no prognóstico da doença, com redução expressiva da hemólise, da incidência de eventos trombóticos e da mortalidade. Contudo, a persistência de hemólise residual em uma parcela dos pacientes evidencia a necessidade contínua de desenvolvimento de terapias complementares e de novas moléculas, ampliando as opções terapêuticas e consolidando avanços no cuidado individualizado dessas condições.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARRUDA, M. M. M. Hemoglobinúria paroxística noturna: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 3, p. 195-202, 2010.

BOROWITZ, M. J.; CRAIG, F. E.; DIGGS, L. B.; et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. **Cytometry Part B: Clinical Cytometry**, v. 78B, n. 4, p. 211-230, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de diagnóstico e tratamento das doenças falciformes. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2015.

BRODSKY, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood**, v. 124, n. 18, p. 2804-2811, 2014.

CAPPELLINI, M. D.; COHEN, A.; PORTER, J.; TAHER, A.; VIPRAKASIT, V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT). **Thalassaemia International Federation Guidelines**, 4. ed., Nicosia, p. 1-325, 2020.

EHLERT, L. R. Hemoglobinúria paroxística noturna: avanços diagnósticos e terapêuticos. **Revista Brasileira de Hematologia**, v. 43, n. 2, p. 101-109, 2021.

HILLMEN, P.; YOUNG, N. S.; SCHUBERT, J.; et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 12, p. 1233-1243, 2006.

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos de hematologia**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018.

KATO, G. J.; HEBBEL, R. P.; STEINBERG, M. H.; GLADWIN, M. T. Vasculopathy in sickle cell disease: biology, pathophysiology, and therapy. **Journal of Clinical Investigation**, v. 117, n. 4, p. 850-858, 2007.

KULASEKARARAJ, A. G.; HILL, A.; LANGER, F.; et al. Ravulizumab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 12, p. 1126-1137, 2019.

MODESTO, L. A. Hemoglobinúria paroxística noturna: revisão clínica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, n. 5, p. 341-348, 2006.

REES, D. C.; WILLIAMS, T. N.; GLADWIN, M. T. Sickle-cell disease. **The Lancet**, v. 376, n. 9757, p. 2018-2031, 2010.

VERSINO, M.; FATTIZZO, B. New insights in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from pathogenesis to treatment. **Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. e2014037, 2014.

WEATHERALL, D. J. The inherited disorders of hemoglobin: an increasingly neglected global health burden. **Indian Journal of Medical Research**, v. 132, n. 5, p. 549-552, 2010.

WEATHERALL, D. J.; CLEGG, J. B. **The thalassaemia syndromes**. 4. ed. Oxford: Blackwell Science, 2001.