

# USO DE ECULIZUMAB PARA TRATAMENTO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: RELATO DE CASO

TOMAZONI, Cassiana<sup>1</sup>  
MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata<sup>2</sup>  
SILVA, Wener Augusto da<sup>3</sup>

## RESUMO

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica rara, grave e debilitante, causada por uma mutação adquirida no gene de fosfatidilinositol (PIG)-A, que resulta no bloqueio prévio da síntese de âncoras de glicosilfosfatidilinositol (GPI). A falência em sintetizar GPI gera redução das proteínas de superfície das células sanguíneas afetadas, como o CD55 e o CD59, que controlam a ativação da cascata de complemento. As células sanguíneas vermelhas na HPN estão altamente vulneráveis à ativação do complemento, o que gera hemólise. A hemólise intravascular crônica resultante é a causa subjacente da morbidade e mortalidade da HPN. Revisa-se aqui sua fisiopatologia, curso clínico, os tratamentos disponíveis com ênfase para o eculizumab, um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ativação do complemento terminal no nível C5, a primeira droga a demonstrar eficácia no tratamento da HPN e atualmente incorporada como opção terapêutica eficaz para a doença. O objetivo deste artigo é relatar um caso de HPN, em que o uso do eculizumab proporcionou aumento significativo na qualidade de vida do paciente, com importante melhora sintomática, demonstrando, assim, que essa é uma estratégia segura de tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hemogloninúria paroxística. Tratamento. Eculizumab.

## USE OF ECULIZUMAB FOR TREATMENT OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: CASE REPORT

## ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, life-threatening and debilitating clonal blood disorder caused by an acquired mutation in the phosphatidylinositol glycan (PIG)-A gene, which results in the early blockade of glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchor synthesis. Failure to synthesize GPI leads to a reduction in the surface proteins of affected blood cells, such as CD55 and CD59, which control the activation of the complement cascade. PNH red blood cells are highly vulnerable to activation of complement, which leads to hemolysis. The resulting chronic intravascular hemolysis is the underlying cause of PNH morbidities and mortality. It reviews its pathophysiology, clinical course, available treatments with emphasis for eculizumab, a humanized monoclonal antibody that blocks the activation of the terminal complement at the C5 level, the first drug to demonstrate efficacy in the treatment of PNH and currently incorporated as a therapeutic option effective for the disease. The objective of this article is to report a case of PNH, in which the use of eculizumab provided a significant increase in the patient's quality of life, with significant symptomatic improvement, thus demonstrating that this is a safe treatment strategy.

**KEYWORDS:** Paroxysmal hemoglobinuria. Treatment. Eculizumab.

## 1. INTRODUÇÃO

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica adquirida rara, mais frequente em adultos jovens e que geralmente continua ao longo da vida do paciente. (BESA, 2016). Aparece frequentemente associada a outras doenças hematológicas, as síndromes de insuficiência medular, em especial a anemia aplásica. (PARKER *et al.*, 2005) A tríade anemia

<sup>1</sup> Acadêmica do oitavo período do curso de Medicina do Centro Universitário FAG. E-mail: cassianatomazoni@gmail.com

<sup>2</sup> Economista. Mestre em Desenvolvimento Regional. Professor do Centro Universitário FAG e da Faculdade Dom Bosco. E-mail: eduardo@fag.edu.br

<sup>3</sup> Médico Hematologista. Professor do Centro Universitário FAG. E-mail: wenerhemato@gmail.com

hemolítica, pancitopenia e trombose faz da HPN uma síndrome clínica única, com uma variedade de sintomas ao longo do seu curso, sendo considerada um defeito mutacional clonal da célula-tronco hematopoética (BESA, 2016).

Sua incidência não é totalmente conhecida, não só pela sua raridade como pela dificuldade diagnóstica que ela impõe. Pode ocorrer em qualquer idade, a maioria dos casos inicia em pacientes entre a quarta e a quinta década de vida, crianças e adolescentes representam 10% dos casos e a trombose ocorre com igual frequência em todos os grupos etários. Afeta homens e mulheres na mesma proporção, sem predisposição familiar (ARRUDA *et al.*, 2010).

A HPN é causada pela expansão clonal de células-tronco hematopoéticas que adquiriram mutações somáticas no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A (phosphatidyl inositol glycan-class A, PIG-A), localizado no cromossomo X. O PIG-A é essencial para a síntese de moléculas de âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). As células sanguíneas são, portanto, deficientes de âncoras de GPI, as quais são responsáveis por manter aderidas à membrana plasmática proteínas com funções de regulação da ativação do complemento (BESSLER e HIKEN, 2008). Dentre as proteínas reguladoras ancoradas pela GPI estão os CD55 e CD59, que quando ausentes resultam no aumento da lise mediada pelo complemento (SMITH, 2004). Assim, o quadro de hemólise intravascular da HPN ocorre devido a maior sensibilidade dos eritrócitos ao complemento, ocasionada pela redução ou ausência das proteínas regulatórias na superfície celular (BESSLER e HIKEN, 2008).

A ausência de proteínas normalmente ancoradas pela GPI também pode contribuir para o aumento de incidência de trombose. Citam-se o receptor do ativador de plasminogênio uroquinase, cuja ausência gera redução da fibrinólise local, e o inibidor da via do fator tecidual que, se ausente, permitiria o aumento da atividade pró-coagulante deste fator (ARRUDA *et al.* 2010).

Um paroxismo, do qual a HPN deriva seu nome, ocorre quando há um súbito aumento acentuado na taxa de hemólise intravascular, no qual a hemoglobina filtrada através do rim pode atingir níveis suficientes para tornar a urina negra. Esses paroxismos podem ser precipitados por eventos como infecção, drogas e trauma, ou ocorrer espontaneamente. Além disso, durante esses episódios, os pacientes com HPN exibem sintomas como dor abdominal, disfagia, espasmo esofágico, disfunção erétil masculina e fadiga debilitante (ROTHER *et al.*, 2005). A hemólise crônica traz grande morbidade para os pacientes afetados. Eles se queixam de letargia, astenia, mialgia difusa e perda da sensação de bem-estar, o que significativamente reduz a qualidade de vida (ROSSE, 2000).

A hemólise pode ser monitorada pelos níveis séricos da enzima desidrogenase láctica (LDH), uma medida bioquímica padrão da hemólise intravascular, que está tipicamente aumentada em pacientes com HPN, podendo chegar a até 20 vezes o limite superior da normalidade durante paroxismos graves (HILL *et al.*, 2005).

O padrão-ouro para o diagnóstico de HPN é a citometria de fluxo, que mede as proteínas GPI-ancoradas, e que substituiu outros testes como Ham e lise de sacarose. A citometria de fluxo permite a detecção e quantificação sensíveis e específicas de populações deficientes em GPI em várias linhagens celulares e pode ser utilizada para diagnóstico e monitorização durante o seguimento. É necessário a falta de pelo menos duas proteínas diferentes ancoradas com GPI em pelo menos duas linhagens de células diferentes para diagnóstico (RÖTH e DÜHRSEN, 2011). Eritrócitos com deficiência completa de GPI-APs são chamados clones HPN III, aqueles com deficiência subtotal (geralmente 10% da expressão normal) são chamados HPN II, e aqueles com

expressão normal são chamados HPN I. Saber tanto a percentagem quanto o tipo de eritrócitos deficientes é importante ao manejo da anemia da HPN (PARKER *et al.*, 2005). Além da avaliação desses parâmetros, inclui-se ainda um aspirado, citogenética e uma biópsia, formando assim os critérios essenciais mínimos para o diagnóstico e categorização da HPN (RÖTH e DÜHRSEN, 2011).

As maiores causas de morte dos pacientes com HPN são trombose, infecção e doenças malignas, podendo ainda ocorrer hemorragia fatal nos pacientes plaquetopênicos (ARRUDA *et al.* 2010). Estima-se que cerca de 40% dos pacientes com HPN apresentarão algum evento trombótico ao longo da vida (BESSLER e HIKEN, 2008).

Por meio de análises multivariadas, foram definidos sete fatores capazes de influenciar independentemente sobrevida em pacientes com HPN. São eles: complicações trombóticas, independentemente da localização (risco relativo - RR 10.2), desenvolvimento de pancitopenia (RR 5.5), desenvolvimento de síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda (RR 19.1), idade maior que 55 anos, necessidade de tratamentos adicionais e trombocitopenia ao diagnóstico (RR 2.2). [...] Por outro lado, autores ingleses observaram até 15% de remissão clínica espontânea, sem definição dos mecanismos prováveis ou dos fatores identificadores da evolução destes pacientes (ARRUDA *et al.* 2010).

A HPN tem historicamente duas abordagens para tratamento: sintomático e profilaxia de complicações, ou transplante de células-tronco (TCT). O tratamento sintomático e a profilaxia dão um controle insatisfatório da doença à longo prazo. O TCT tem o potencial para curar, mas também tem alta morbidade e mortalidade relacionadas ao tratamento por causa de infecções, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e falha do enxerto (ROTHER *et al.*, 2005).

Em 2002 foram publicados os primeiros trabalhos descrevendo o eculizumab (Soliris®; Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT). Foi a primeira droga a demonstrar eficácia no tratamento de HPN, tratando-se de um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a ativação do complemento terminal no nível C5 e previne a formação de C5a e o complexo de ataque à membrana C5-9. Foi aprovado então pela Comissão Europeia e pelo Departamento de Alimentos e Drogas Americano em 2007 (ARRUDA *et al.* 2010).

Pacientes com evidência de hemólise intravascular clinicamente significativa (LDH marcadamente elevada, hemoglobínúria macroscópica, reticulocitose ou dependência transfusional) são candidatos para tratamento com eculizumab. Contudo, a dependência de transfusões não é critério necessário para que os benefícios do eculizumab sejam notados, uma vez que os sintomas debilitantes de letargia, mal-estar e astenia que acompanham a hemólise crônica da HPN, são também melhorados com o uso dessa droga (PARKER e WARE, 2014).

O tratamento de pacientes com HPN clássica com eculizumab reduz as necessidades de transfusão, melhora a anemia e a qualidade de vida, e parece reduzir o risco de complicações tromboembólicas. Após o tratamento, a concentração sérica de LDH retorna ao normal ou perto do normal, com aproximadamente metade a dois terços dos pacientes atingindo a independência transfusional. Porém, a anemia branda a moderada, a hiperbilirrubinemia e a reticulocitose persistem em praticamente todos os pacientes tratados. Além disso, para aqueles que não têm antecedentes de complicações tromboembólicas, a anticoagulação profilática pode ser desnecessária, enquanto se recomenda que a anticoagulação continue para os pacientes que tiveram um evento tromboembólico antes de iniciarem a terapêutica com eculizumab (PARKER e WARE, 2014).

O eculizumab é uma droga cara (- \$ 400.000 / ano nos Estados Unidos), e não surte efeito sobre a alteração mutacional da célula-tronco hematopoiética nem sobre a falência medular que vem associada. Conseqüentemente, o tratamento deve continuar indefinidamente e a leucopenia, a trombocitopenia e a reticulocitopenia, se presentes, persistem (PARKER e WARE, 2014).

Antes da disponibilidade do eculizumab, as principais indicações para transplante na HPN eram: insuficiência de medula óssea, trombose recorrente com risco de vida e hemólise incontrolável. Este último processo pode ser eliminado por tratamento com eculizumab, e a trombofilia também pode responder à inibição da hemólise intravascular. No entanto, o transplante é a única terapia curativa para a HPN: e a disponibilidade de doadores moleculares definidos, pareados e não condicionados; regimes de condicionamento menos tóxicos, reduções na morbidade e mortalidade relacionadas ao transplante e melhorias nos cuidados pós-transplante tornam esta opção uma alternativa viável para a gestão médica. A decisão de quem deve receber um transplante e quando ele deve ser realizado é complexa, no entanto, e requer uma compreensão da fisiopatologia única da HPN e da entrada de médicos experientes em transplante e manejo de HPN (PARKER e WARE, 2014).

É possível perceber a necessidade de estudos clínicos que abordem de forma cuidadosa algumas questões importantes, dentre elas: diretrizes para o tratamento da trombofilia da HPN, diretrizes para transplante de medula óssea e células-tronco, e diretrizes sobre a melhor forma de utilizar o eculizumab (PARKER e WARE, 2014).

O eculizumab é aprovado para qualquer paciente diagnosticado com HPN. No entanto, é preferencialmente utilizado para pacientes com sintomas importantes, com fadiga severa, crises hemolíticas recorrentes acompanhadas de dor abdominal, insuficiência renal, eventos tromboembólicos, anemia dependente de transfusões ou outras complicações de órgãos finais. Os pacientes assintomáticos ou com apenas sintomas leves podem ser seguidos por espera vigilante, assim como aqueles com anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica com pequenas populações de células HPN (RÖTH e DÜHRSEN, 2011). Cabe, portando, aos médicos, uma decisão individualizada para cada paciente com HPN, de qual o melhor tratamento para a doença.

## **2. DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 MATERIAL E MÉTODO**

O presente trabalho se encontra em cumprimento com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, visto se tratar de pesquisa com ser humano. Previamente à sua realização, esse foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz (FAG), através do protocolo de número CAAE 62669416.7.0000.5219. Trata-se de relato de caso, uma pesquisa aplicada, qualitativa e descritiva realizada de maneira longitudinal, sendo a coleta de dados realizada através da análise do prontuário do paciente. O local da realização do estudo foi o Centro de Oncologia de Cascavel (CEONC), localizado na cidade de Cascavel (PR), Brasil. A técnica bibliográfica teve como base científica artigos encontrados em banco de dados do PUBMED, MEDLINE e SCIELO, bem como literaturas atualizadas que descrevem a citada patologia.

## 2.2 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente D.C.A, masculino, 35 anos, procedente de Cascavel – PR, casado, vendedor, 2º grau completo. Iniciou acompanhamento no CEONC em 03/11/2011, com quadro de fadiga, mialgia importante, astenia e presença de hematúria. Paciente sem sangramento ao atendimento. Negou tabagismo e etilismo. Negou câncer na família. Apresentou exames que evidenciavam pancitopenia com Hb: 6,1 g/dl, leuc: 1620/mm<sup>3</sup> e plaquetas de 1000/mm<sup>3</sup>. Paciente foi submetido então a investigação de medula óssea que não evidenciou presença de células neoplásicas. Porém, na continuação da investigação foi solicitado em 26/12/2011 exames para determinação de CD55 que apresentou clonalidade em monócitos de 32%, neutrófilos 24%, hemácias tipo II (15%) e tipo III (24%) e clonalidade na determinação do CD59, em monócitos (18%), neutrófilos (20%), hemácias tipo II (13%) e tipo III (20%), esses dados são consistentes com hemoglobinúria paroxística noturna e anemia aplásica.

Paciente iniciou tratamento naquele momento com ciclosporina, prednisona, bactrim, ácido fólico e fluconazol. Porém, mantinha quadro de exacerbação do quadro anêmico e mantinha astenia e fadigas importantes e limitantes à realização de suas atividades laborativas. Paciente não foi submetido à hemotransfusão, e não apresentou quadros trombóticos. No acompanhamento do paciente apresentou quadros recorrentes de hemoglobinúria com necessidade de internações para hidratação e controle dos valores elevados de desidrogenase láctica. Em agosto de 2013 paciente iniciou tratamento com eculizumab. No início do tratamento apresentava níveis de desidrogenase láctica (LDH), 1909 U/I. Realizou o tratamento com primeira fase de indução e atualmente em tratamento com manutenção do eculizumab.

Paciente apresentando resultados satisfatórios com uso de tal medicação, sem recorrência de hemólise, melhora do quadro de fadiga e astenia, permitindo melhora importante na sua qualidade de vida além de melhora dos níveis de desidrogenase láctica (LDH), 2127 U/I (26/06/12) para 361 U/I (23/07/15) e 400,27 U/I (25/02/16).

## 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Segundo Röth e Dührsen (2011), as opções para tratamento da HPN incluem: tratamento sintomático, transfusão de glóbulos vermelhos, suplementação com ácido fólico e vitamina B12 (se deficientes), reposição de ferro (com base nas reservas de ferro), prevenção/tratamento precoce de infecções bacterianas, anticoagulação profilática ou pós-trombótica, corticosteroides, tratamento imunossupressor (em pacientes com síndrome anemia aplásica-HPN / hipofunção relevante da medula óssea), inibição do complemento por eculizumab e transplante de células-tronco alogênicas.

Com base na fisiopatologia da HPN, a inibição do sistema do complemento foi uma abordagem racional e direcionada, forneceu uma opção de tratamento direcionada e modificadora de doença que é bem tolerada e que reduz hemólise, fadiga, anemia, requisitos de transfusão, insuficiência renal, hipertensão pulmonar e risco de eventos tromboembólicos. Após o início do tratamento com eculizumab, a hemólise intravascular reduz dramaticamente, caracterizada por níveis de LDH que retornam ao normal ou quase normal dentro de dias a semanas. (RÖTH e DÜHRSEN, 2011).

O eculizumab tornou-se, portanto, o padrão ouro terapêutico para pacientes com HPN hemolítico e levou a uma grande melhora nas taxas de sobrevivência. (RÖTH e DÜHRSEN, 2011). Pode ainda melhorar a anemia e a qualidade de vida, sendo todos esses aspectos ratificados pelo caso relatado neste trabalho.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO C; SOARES F; ROCHA F; SILVA H; NOGUEIRA J; CORREIA J; *et al.* Hemoglobinúria paroxística noturna: relato de dois casos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. São José do Rio Preto, v.24, n.4, out./dez. 2002.
- ARRUDA M; RODRIGUES C; YAMAMOTO M; FIGUEIREDO M. Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologia ao tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 56, n.2, p. 214-221, 2010.
- BESA E. **Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Background, Pathophysiology, Etiology**. 2016. Available from: <<http://emedicine.medscape.com/article/207468-overview>> cited 4 November 2016.
- BESSLER M; HIKEN J. **The Pathophysiology of Disease in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria**. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. v. 2008, n.1, p. 104-110, 2008.
- HILL A; HILLMEN P; RICHARDS SJ; ELEBUTE D; MARSH JC; CHAN J; *et al.* Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood Journal**. v. 106, n.7, p. 2559-2565, 2005.
- PARKER C; OMINE M; RICHARDS S; NISHIMURA J; BESSLER M; WARE R; *et al.* Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Blood Journal**. v. 106, n. 12, p. 3699-3709, 2005.
- PARKER C.J; WARE R. E. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: GREER, J.P; ARBER, D.A; GLADER, B; *et al.* **Wintrobe's Clinical Hematology**. 13<sup>th</sup> ed: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, c.31, p. 785-807, v.1, 2014.
- ROSSE W. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: HOFFMAN R, SHATTIL SJ, *et al.* **Hematology: basic principles and practice**. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone: 2000. p. 331-42.
- RÖTH A; DÜHRSEN U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. **European Journal of Haematology**. v. 87, n. 6, p. 473-479, 2011.
- ROTHER R; BELL L; HILLMEN P; GLADWIN M. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin. **JAMA Journal**. v. 293, n. 13, p. 1653-62, 2005.
- SMITH LJ. **Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria**. 2004. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15314892>> cited 4 November 2016.