

HPN E COAGULAÇÃO



ANNA BEATRIZ WILLEMES BATALHA - HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA
CARLA PEREZ MACHADO – RADIOLOGISTA

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

mar/19

■ Início de quadro de dores abdominais

jan/19

fev/19

mar/19

abr/19

mai/19

- S.M.F , 16 anos, sexo feminino
- Trombocitopenia diagnosticada em exame de rotina
- ~95000

jan/19

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

mai/19

jun/19

jul/19

ago/19

set/19

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

20/out/19

- Internação por **dor abdominal** – ITU?
- **Flebite em MSD** → recebeu 1 dose de enoxaparina.
- **Mielograma** : MO **normocelular**, sem evidência de alterações citomorfológicas
- **Pesquisa de HPN** – Citometria de fluxo: presença de clone HPN nos glóbulos brancos e vermelhos

set/19

out/19

nov/19

CASO CLÍNICO

Mielograma

(Material: Medula óssea)

Indicação:	Investigação de bicitopenia
Punção:	esternal
Resistência Óssea:	normal
Contaminação com Sangue:	pequena
Celularidade:	normocelular.
Relação G:E :	1,3:1,0
Série Granulocítica:	normocelular. Escalonamento maturativo presente.
Série Eritrocítica:	normocelular. Escalonamento maturativo presente.
Série Megacariocítica:	normocelular. Normomaturativa.
Série Mononuclear:	nada digno de nota.
Série Intersticial:	nada digno de nota.

Contagem Diferencial

Neutrófilos

Promielócitos:	2,0 %
Mielócitos:	2,0 %
Metamielócitos:	6,0 %
Bastonetes:	11,0 %
Segmentados:	13,0 %

Eosinófilos:	2,0 %
--------------	-------

Linfomonoplasmocitária

Linfócitos:	32,0 %
Monócitos:	2,0 %
Plasmócitos:	1,0 %

Eritroblastos

Proeritroblastos:	2,0 %
Basófilos:	5,0 %
Policromáticos:	14,0 %
Ortocrômáticos:	7,0 %

Basófilos:	0,0 %
------------	-------

Blastos:	1,0 %
----------	-------

Megacariócitos:	presente.
-----------------	-----------

CONCLUSÃO: Medula óssea normocelular, sem evidência de alterações citomorfológicas.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna - HPN

Resultado

Material: sangue periférico

Método: Imunofluorescência por Citometria de Fluxo

Equipamento: Navios (Beckman Coulter)

DIAGNÓSTICO: PRESENÇA DO CLONE HPN DETECTADO NOS GLÓBULOS BRANCOS E VERMELHOS

Resultados da Citometria: Análise Imunofenotípica foi realizada utilizando os anticorpos CD45, CD15, CD64 e CD235a. Os anticorpos monoclonais ligados ao GPI foram: CD59, CD157 e FLAER(Fluorescent Aerolysin).

Glóbulos Vermelhos : Tamanho do clone HPN (Tipo II e Tipo III) - 2.40 %

Monócitos : Deficiência do CD157/FLAER 74.50 %

Granulócitos : Deficiência do CD157/FLAER 79.60 %

Comentário A análise por Citometria de Fluxo mostrou clone HPN nos granulócitos, monócitos e glóbulos vermelhos. Qualquer diferença no tamanho do clone entre glóbulos brancos e vermelhos pode ser devido a hemólise ou transfusão recente. A correlação clínica é recomendada.

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

nov/19

dez/19

jan/20

- 1º Internação por dor abdominal intensa e astenia.
- TC abdome (31/12/19) – Presença de **trombo na luz das veias intra hepáticas** a partir da emergência da veia cava com consequente **alteração perfusional** do parênquima hepático mais evidente nas regiões periféricas e no seguimento II.
- Hb: 10,9 Ht: 34,5% VCM: 92 Leuc: 5900 neut: 4830 **plat: 72.000**
- Iniciado **anticoagulação** com enoxaparina (dose não especificada).

31/dez/19

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

03/jan/20

- **USG abdome com doppler – Trombose aguda das veias hepáticas**, que se estende desde a confluência na **veia cava inferior** até os ramos **mais periféricos**
- Solicitado eculizumabe → Não houve liberação pelo convênio.

11/jan/20

- Alta com warfarina (5 mg/dia) e ácido fólico (5 mg/dia)

jan/20

fev/20

mar/20

■ **Alta hospitalar**

20/jan/20

- Internação : Novo episódio de dor abdominal.
- Hb: 12,3 Ht: 37,9% Leuc: 9040 neut: 7237 **plat: 91.000**
- **Angiotomografia abdome 16/01/20 – Trombose subtotal das veias hepáticas direita e média e de tributária subsegmentar da veia hepática esquerda.**
- **EDA 17/01/20 – sem alterações.**

14/jan/20

- **BMO – Hipocelularidade em 3 séries**
- Citogenética: 46XX
- Deb-Test – Interpretação : duvidoso
- **Pesquisa de HPN**

10/fev/20

CASO CLÍNICO - RESUMO

- Realizou BMO em **10/02/20** :
- Hipocelularidade – **25-30%**
- Série granulocítica: Hipocelular, normomaturativa
- Série eritrocítica: Hipocelular
- Série megacariocítica: Hipocelular, raras formas hipolobulares
- Conclusão : **MO hipocelular** as custas de todas as séries hematopoiéticas. Ausência de fibrose.
- IHQ: O perfil imunohistoquímico não evidencia aumento de precursores hematopoiéticos CD34 e/ou CD117 positivo.
- Hipocelularidade acentuada da série megacariocítica. Há raros linfócitos exibindo fenótipo misto B e T, com habitual predomínio da subpopulação T.
- Citogenética: 46XX
- Deb-Test – Interpretação : duvidoso

Coletado em: 10/02/2020 09:13:55 Nr Solicitação: 20201900002906

Liberado por Dr.(a): DEISE M. T. MOROMIZATO CRF 15994

IMUNOFENOTIPAGEM PARA HPN, SANGUE

Região analisada: A análise imunofenotípica foi realizada nas regiões de granulócitos, monócitos e eritrócitos.

Imunofenótipo: O estudo imunofenotípico mostrou forte expressão dos antígenos CD45 e CD64 (marcadores de linhagem hematológica) bem como diminuição parcial da expressão dos antígenos ligados a GPI (glicosilfosfatidilinositol) CD55 e CD59 em granulócitos e eritrócitos e CD14 em monócitos.

IMUNOFENOTIPAGEM PARA
HPN

Interpretação: A análise imunofenotípica mostrou presença de clone HPN em granulócitos (CD55- 85,5% e CD59- 89,8%), monócitos (CD14- 85,8%) e eritrócitos (CD55- 7,3% e CD59- 6,3%). Estes clones apresentaram distribuição bimodal indicando a presença de células HPN tipo I e III. O tamanho do clone em eritrócitos pode sofrer variação devido à hemólise e ou transfusão recente.

Conclusão: Presença de clone HPN.

Método: Citometria de fluxo (FACSCalibur - Becton-Dickinson)

O laudo da Imunofenotipagem para HPN foi alterado no dia 26/03/2015.

RESULTADO DE EXAME EXTRAÍDO DO SISTEMA SIGH

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

mar/20

- **Janeiro à março/20** - Apresentou mais **3 episódios de dor abdominal**
- **Não** realizou acompanhamento de forma adequada com relação à controle de INR.

- **Internação por dor abdominal intensa + escurecimento da urina.**

- Estava em uso de Marevan – 5 mg + ácido fólico
- **INR: 1,9** – Suspensão Marevan pela Gastro/Cipe

07/04/20

27/04/20

- INR: 2,35 – **Dose 7,5 mg**

- Retorno de Marevan – 5 mg (INR : 1,36)

15/abr/20

- Iniciou acompanhamento no HMIMJ - Solicitado Eculizumabe pelo SUS e encaminhada para vacinação (**Meningo B + Meningo ACWY + Influenza**)

31/mar/20

- **Alta hospitalar com ciprofloxacino**

12/abr/20

- Recebeu Vacina para **Influenza e meningo ACWY** → **24 hs** após, iniciou quadro de **dor intensa e edema** com hiperemia em MSD.

30/abr/20

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

01/mai/20

- Raias de sangue nas fezes →
Suspenso Warfarin

06/mai/20

- **EDA** - Mucosa de corpo apresentando áreas de leve enantema.
- **Colonoscopia** - Íleo terminal apresenta cicatriz esbranquiçada, com leve convergência de pregas. Ceco e válvula ileocecal de difícil avaliação devido preparo e presença de coágulos, sinais de sangramento ativo. Do cólon ascendente ao reto notam-se múltiplas úlceras ativas, arredondadas, algumas de grandes proporções, com **coágulos aderidos** e medindo até 30mm, entremeadas em mucosa regular e com vascularização submucosa preservada. Biópsias não realizadas devido **INR alargado (4,6)**

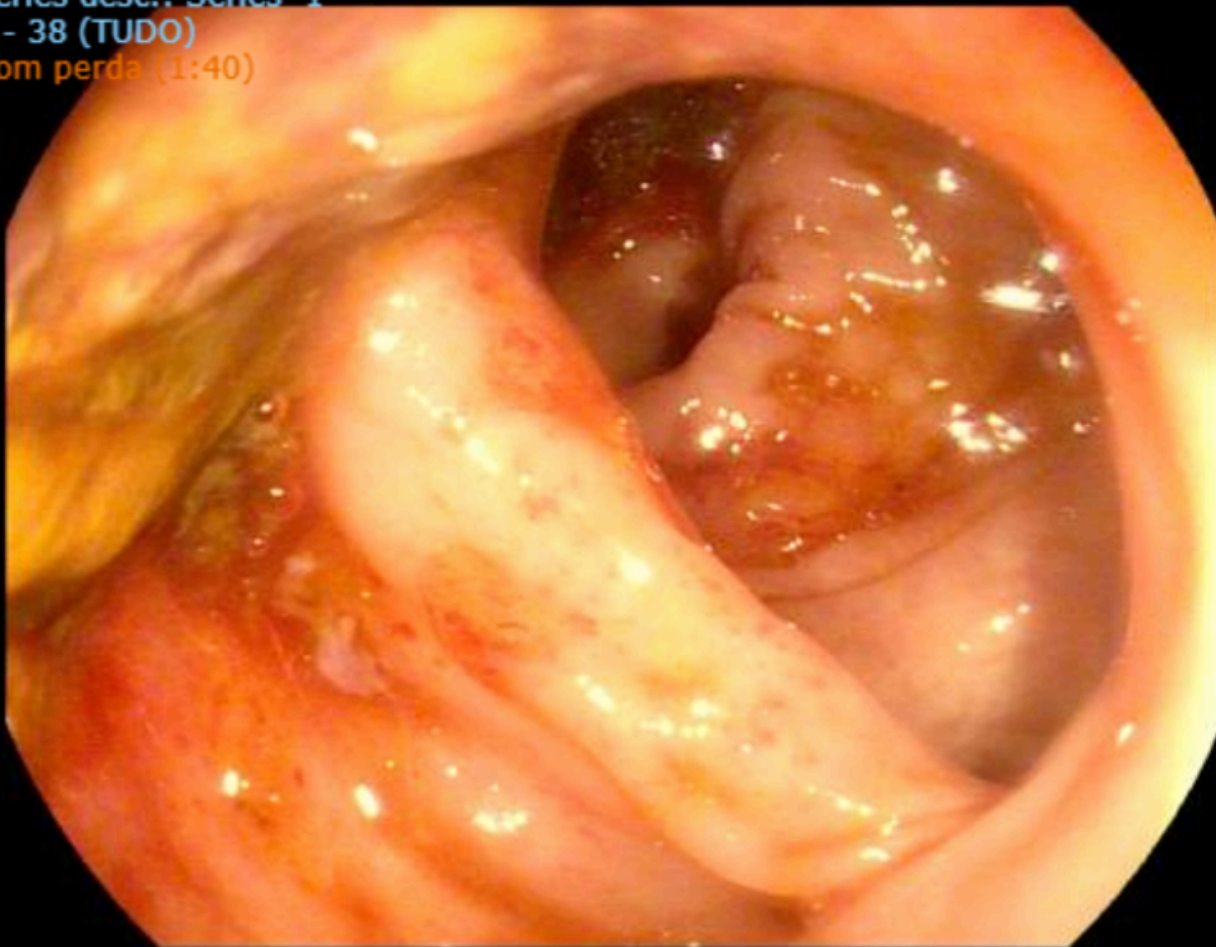
mai/20

jun/20

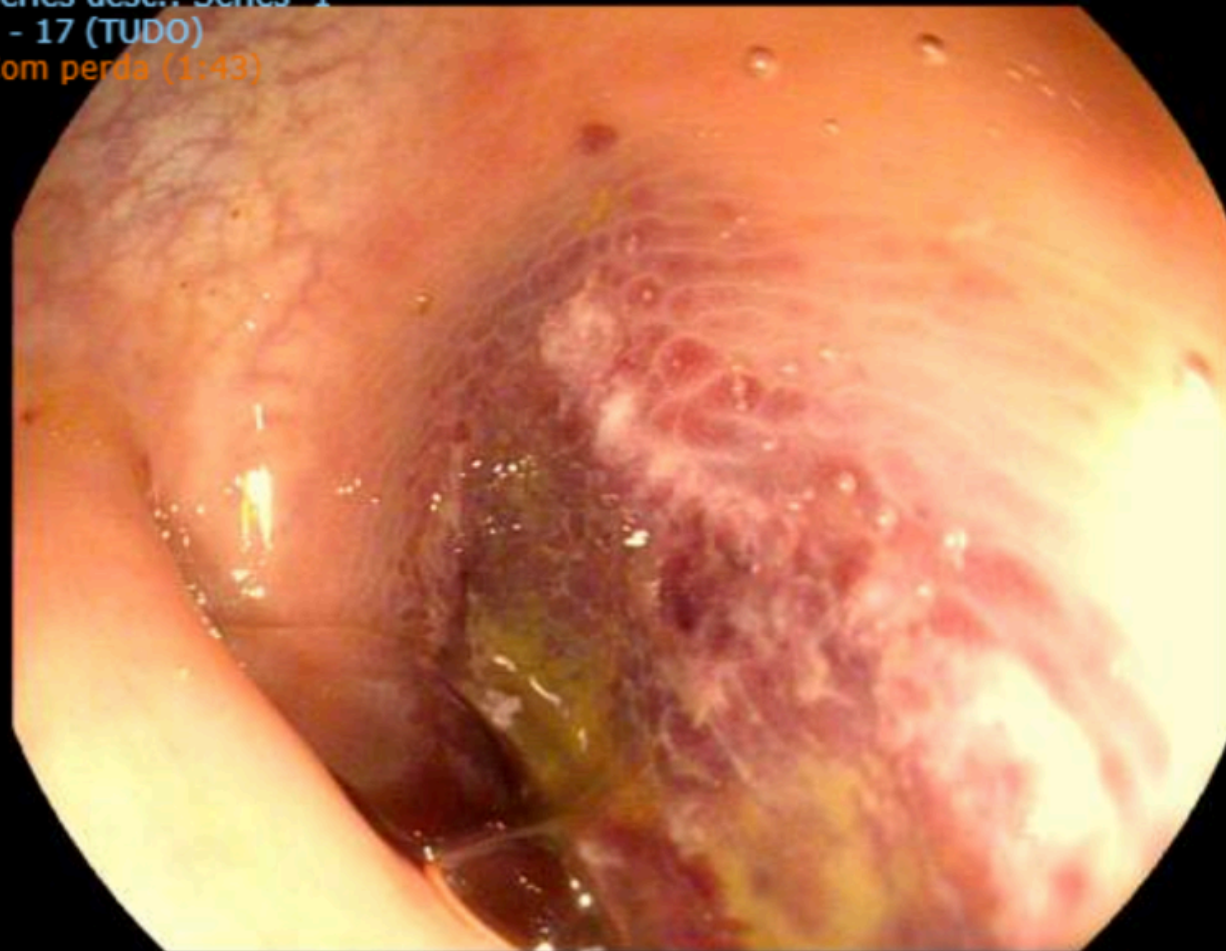
- Internação : **Enterorragia volumosa**, piora do edema e dor em MSD e escurecimento da urina
- **INR - 2,7**
- **TC de Abdome** > **Espessamento parietal submucoso envolvendo o íleo terminal, parte do ceco, cólon descendente. Permanecem as falhas de enchimento nas veia hepáticas direita e média no seu segmento justacaval, sendo que nos demais segmentos não se detecta realce nas mesmas, que estão significativamente afiladas, achados que sugerem trombose, ao menos parcial / em recanalização.**

04/mai/20

ACC: 35290/60
Estudo desc.: Colonoscopia Hospitalar / Eda
Séries desc.: Series 1
1 - 38 (TUDO)
Com perda (1:40)



M
ACC: 35290/60
Estudo desc.: Colonoscopia Hospitalar / Eda
Séries desc.: Series 1
1 - 17 (TUDO)
Com perda (1:43)



CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

01/mar/20

- Raias de sangue nas fezes →
Suspensão Warfarin

06/mar/20

- **EDA** - Mucosa de corpo apresentando áreas de leve enantema.
- **Colonoscopia** - Íleo terminal apresenta cicatriz esbranquiçada, com leve convergência de pregas. Ceco e válvula ileocecal de difícil avaliação devido preparo e presença de coágulos, sinais de sangramento ativo. Do cólon ascendente ao reto notam-se **múltiplas úlceras ativas**, arredondadas, algumas de grandes proporções, com **coágulos aderidos** e medindo até 30mm, entremeadas em mucosa regular e com vascularização submucosa preservada. Biópsias não realizadas devido **INR alargado (4,6)**

16/mar/20

- **Alta** com resolução da enterorragia e melhora da dor abdominal.
- **Iniciado enoxaparina (1mg/Kg) em 15/05** → Devido a dificuldade em controlar o INR com Warfarin.

jun/20

- Transferida para UTI por descompensação clínica.

09/mar/20

- Internação : **Enterorragia volumosa**, piora do edema e dor em MSD e escurecimento da urina
- INR - 2,7
- **TC de Abdome** > Espessamento parietal submucoso envolvendo o íleo terminal, parte do ceco, cólon descendente. Permanecem as falhas de enchimento nas veia hepáticas direita e média no seu segmento justacaval, sendo que nos demais segmentos não se detecta realce nas mesmas, que estão significativamente afiladas, achados que sugerem trombose, ao menos parcial / em recanalização.

04/mar/20

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

18/jun/20

- Recebeu vacina **meningo B** em MSE.

- Deu entrada na emergência com **piora do quadro de edema e dor em MSE**, além de 1 episódio de **enterorragia**.

- Paciente evoluiu para protocolo de sepse, sendo transferida da emergência para **UTI ped** → **Enoxaparina suspensa**.
 - **Doppler Venoso MSE** - sem trombos

22/jun/20

24/jun/20

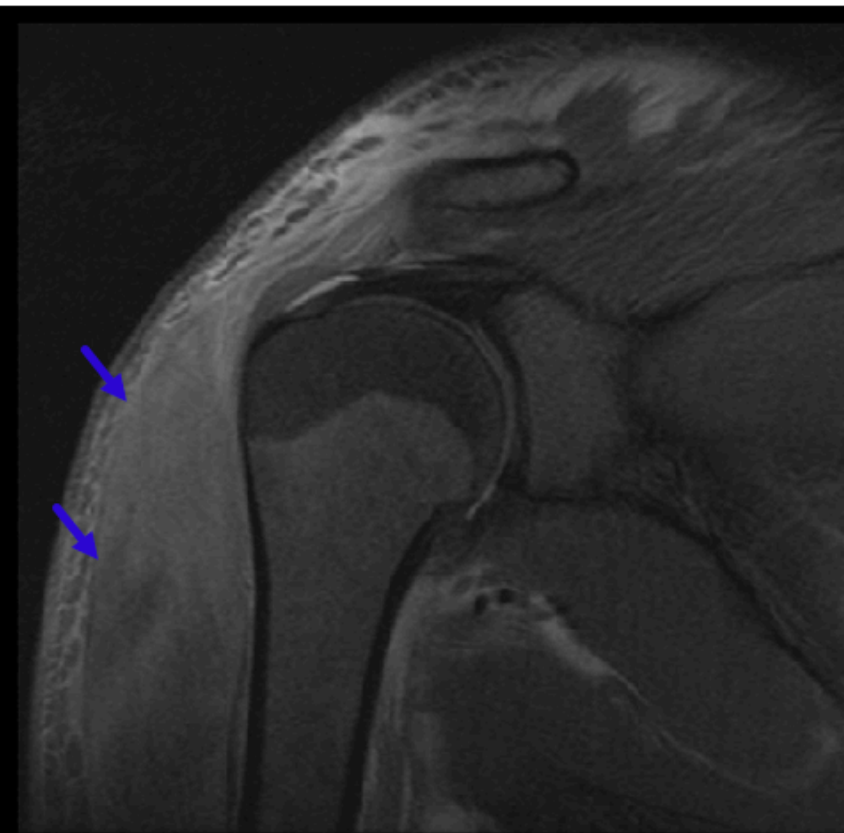
- **24/06/20: RNM Ombro Esquerdo** - Considerar a possibilidade de **síndrome compartimental**.

jun/20

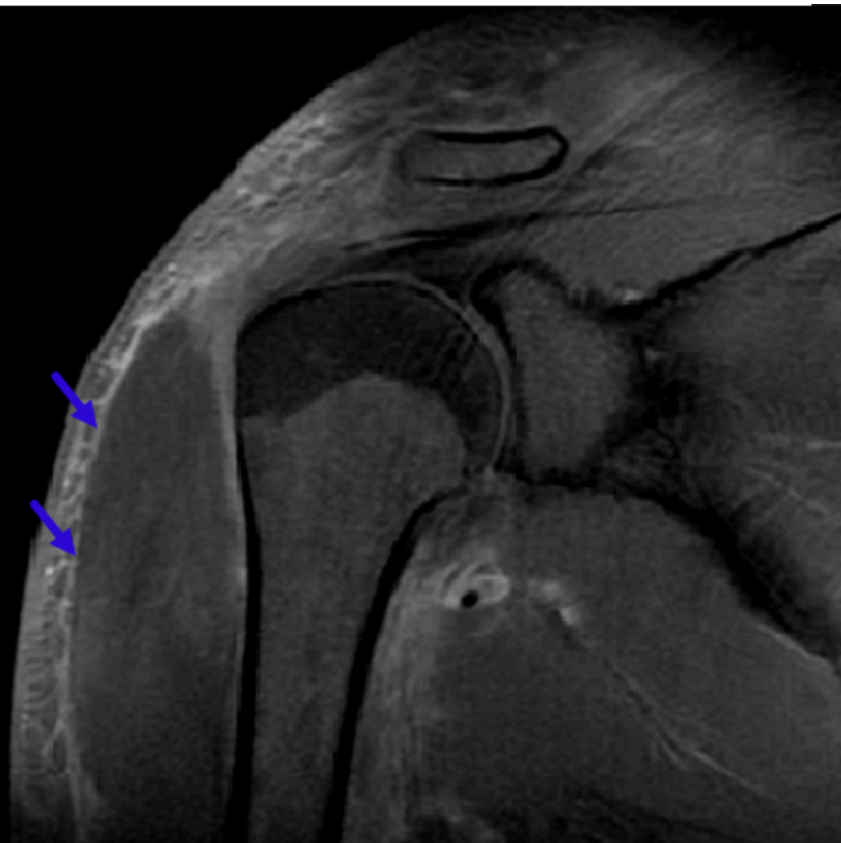
jul/20

- Iniciou quadro de **edema em MSE e dor** – Estava em uso de enoxaparina – 60mg + mesalazina – 800 mg - 3X ao dia e prednisona – 10 mg (em redução pela gastro)

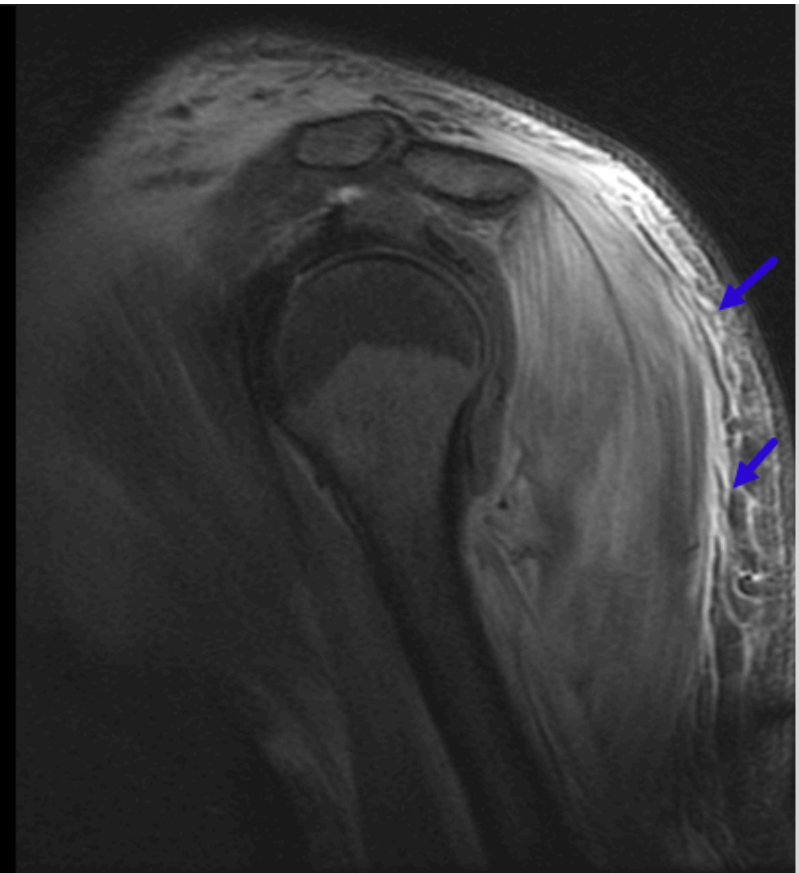
20/jun/20



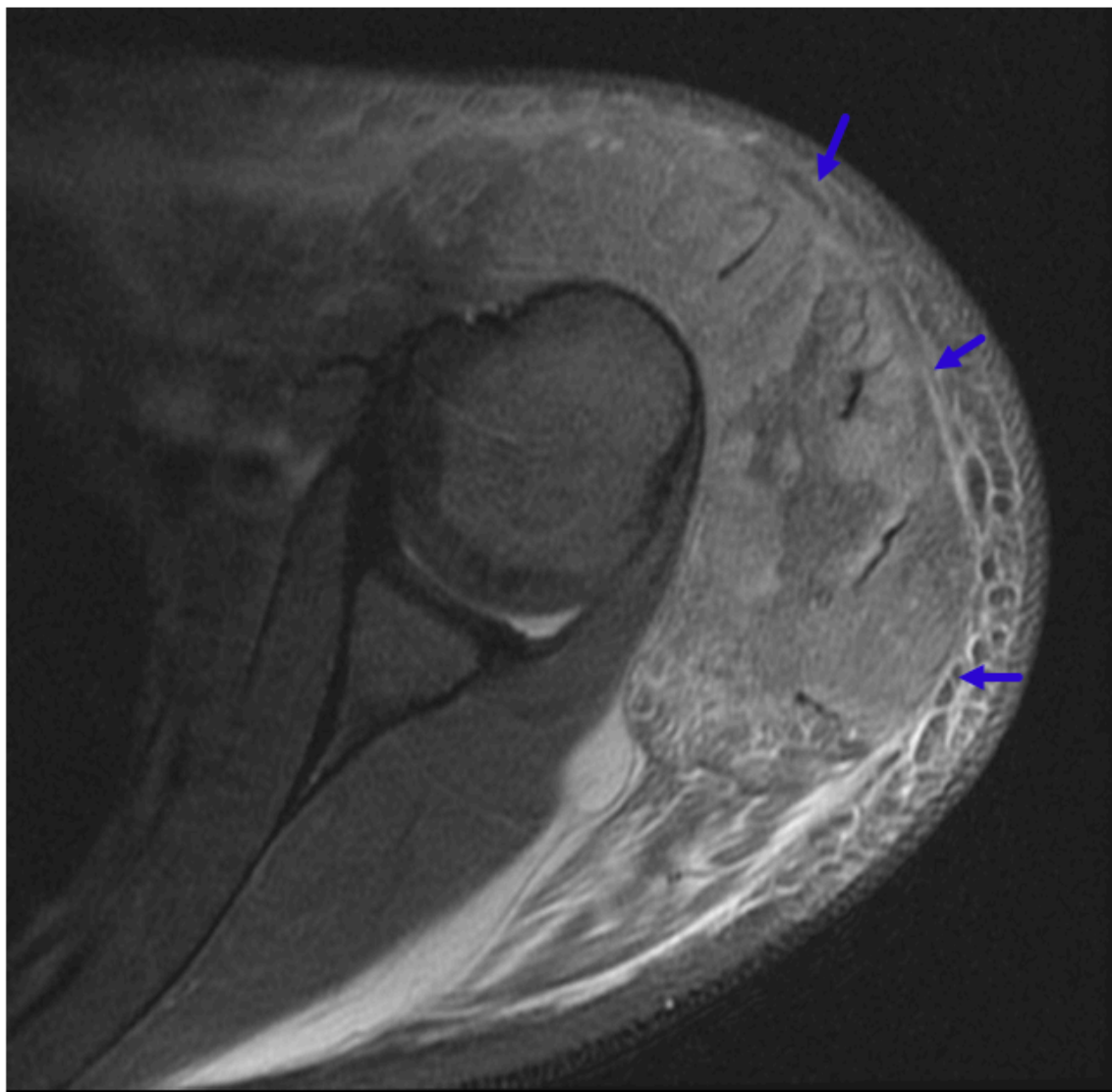
CORONAL T2 FAT SAT



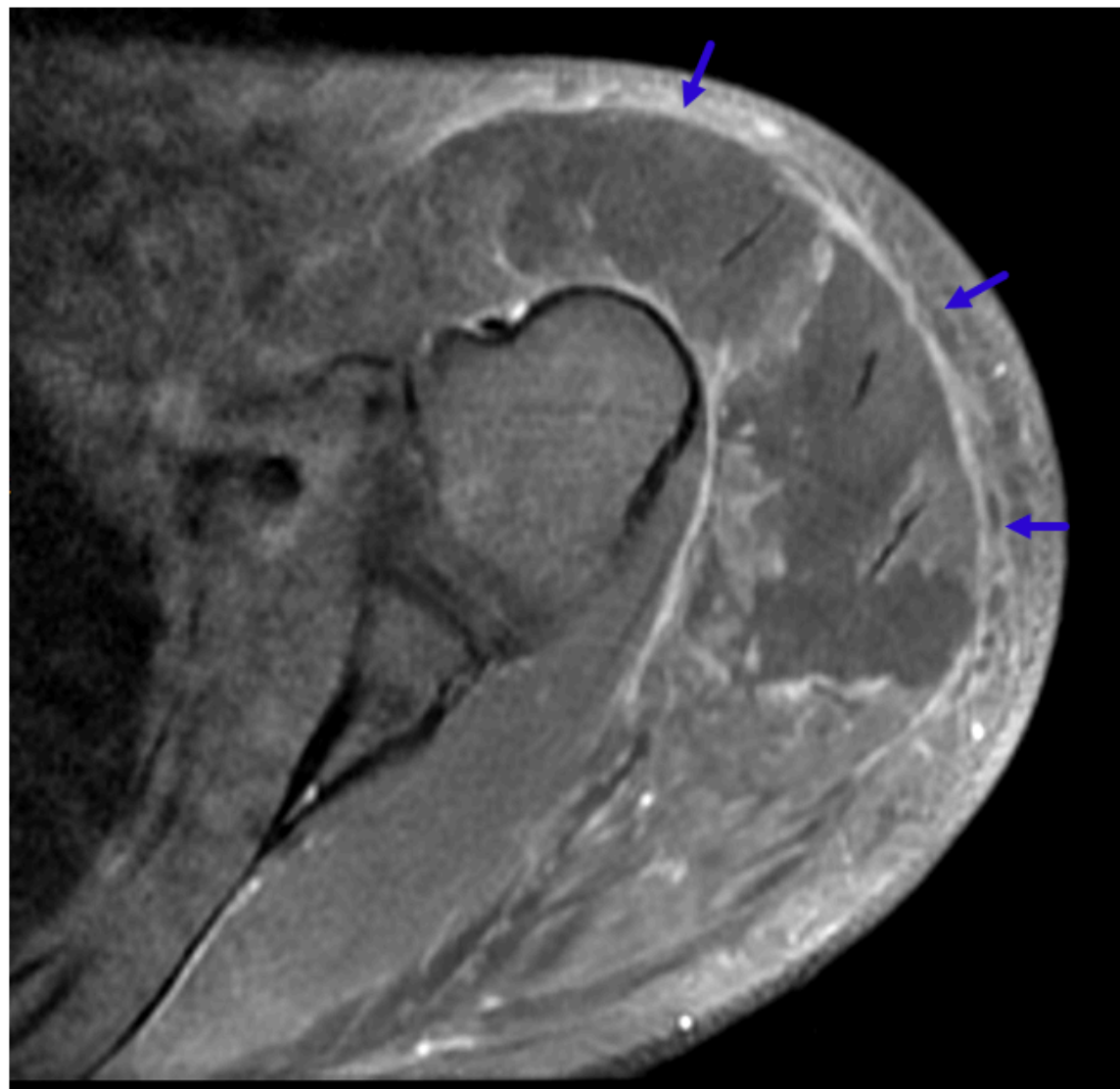
CORONAL T1 FS PÓS-GD



SAGITAL T2 FAT SAT



AXIAL T2 FAT SAT



AXIAL T1 FS PÓS-GD

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

18/jun/20

- Recebeu vacina **meningo B** em MSE.

- Deu entrada na emergência com piora do quadro de edema e dor em MSE, além de 1 episódio de **enterorragia**.
- Paciente evoluiu para protocolo de sepse, sendo transferida da emergência para **UTI ped** → **Enoxaparina suspensa**.
- **Doppler Venoso MSE** - sem trombos

22/jun/20

24/jun/20

- **24/06/20: RNM Ombro Esquerdo** - Considerar a possibilidade de **síndrome compartimental**.

jun/20

jul/20

- Realizou **Fasciotomia** de urgência
- Evoluiu com **distensão abdominal** importante e dor
- **TC Abdome** - **Injúria isquêmica (isquemia mesentérica)**. Presença de **trombo parcial no terço médio da veia mesentérica superior**.

26/jun/20

- Iniciou quadro de **edema em MSE e dor** – Estava em uso de enoxaparina – 60mg + mesalazina – 800 mg - 3X ao dia e prednisona – 10 mg (em redução pela gastro)

20/jun/20



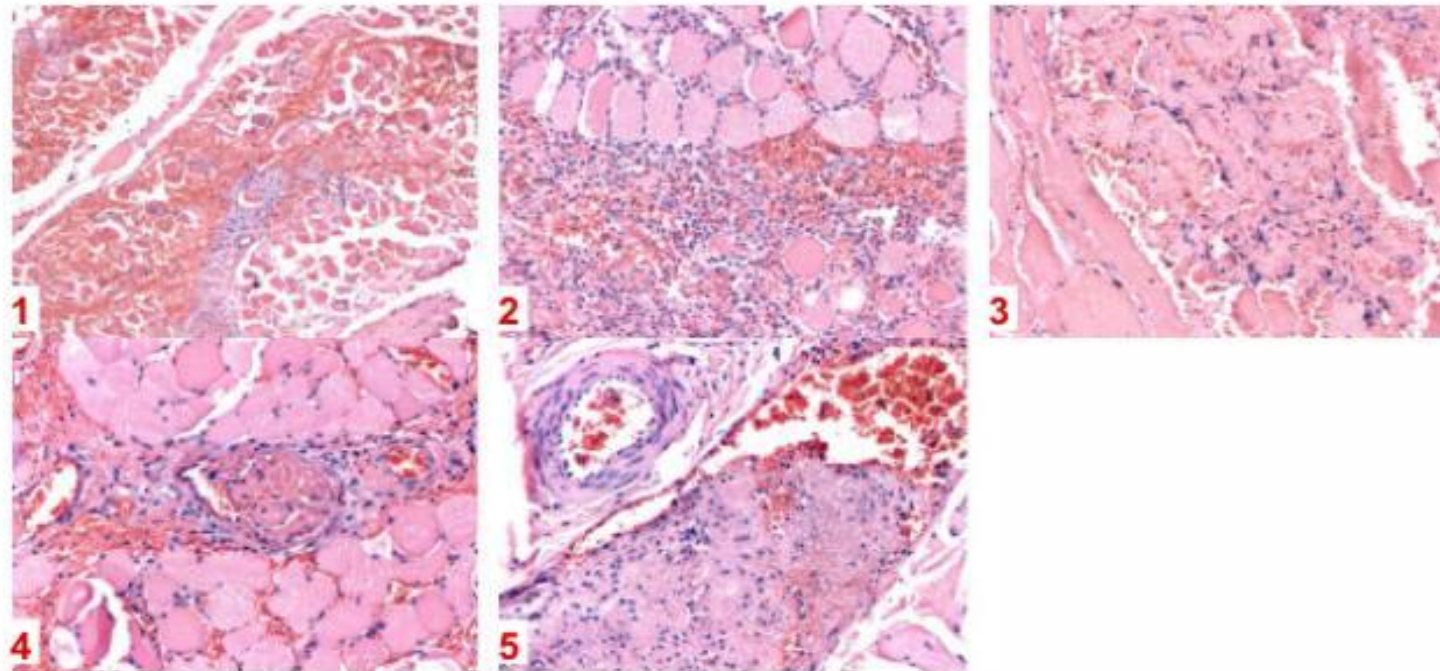
22/06/20

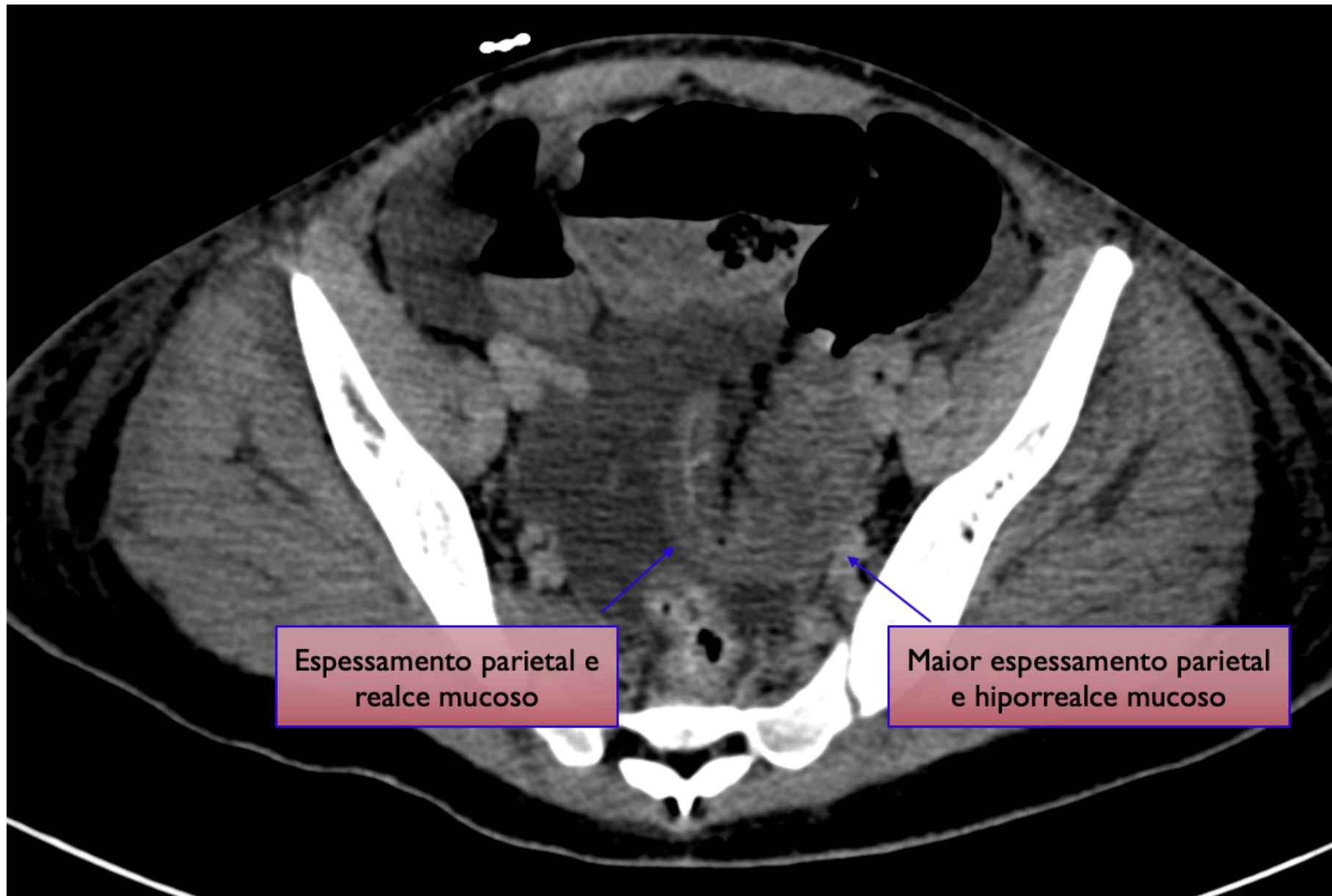


26/06/20

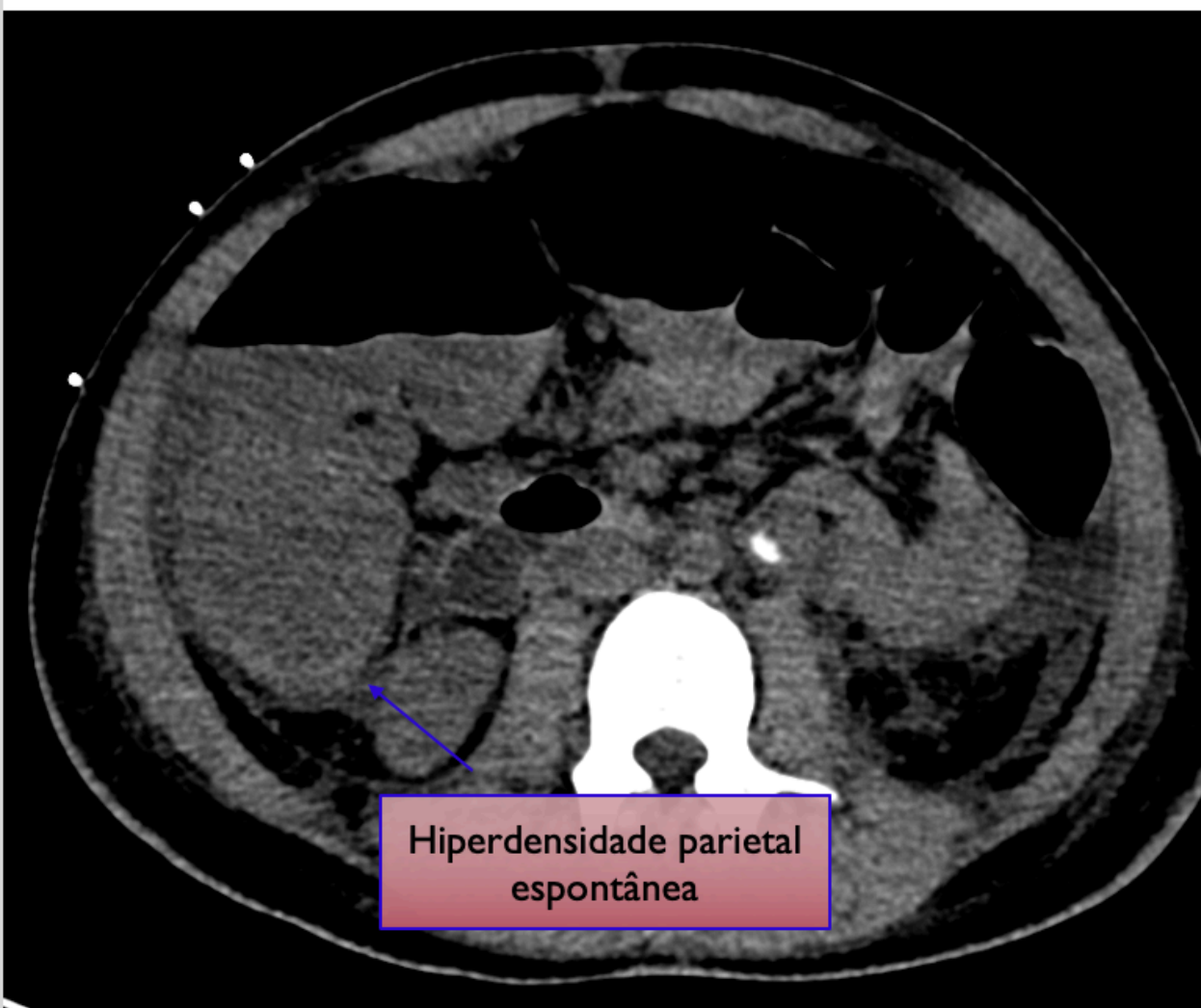
CASO CLÍNICO

- Anátomo Patológico :
- 26/06/20: Deltoide esquerdo > áreas de hemorragia (fig.1) Infiltrado inflamatório agudo exsudativo (fig. 2). Focos de necrose das fibras musculares (fig. 3) e numerosos pontos de trombose dos vasos sanguíneos fig. 4 e 5).

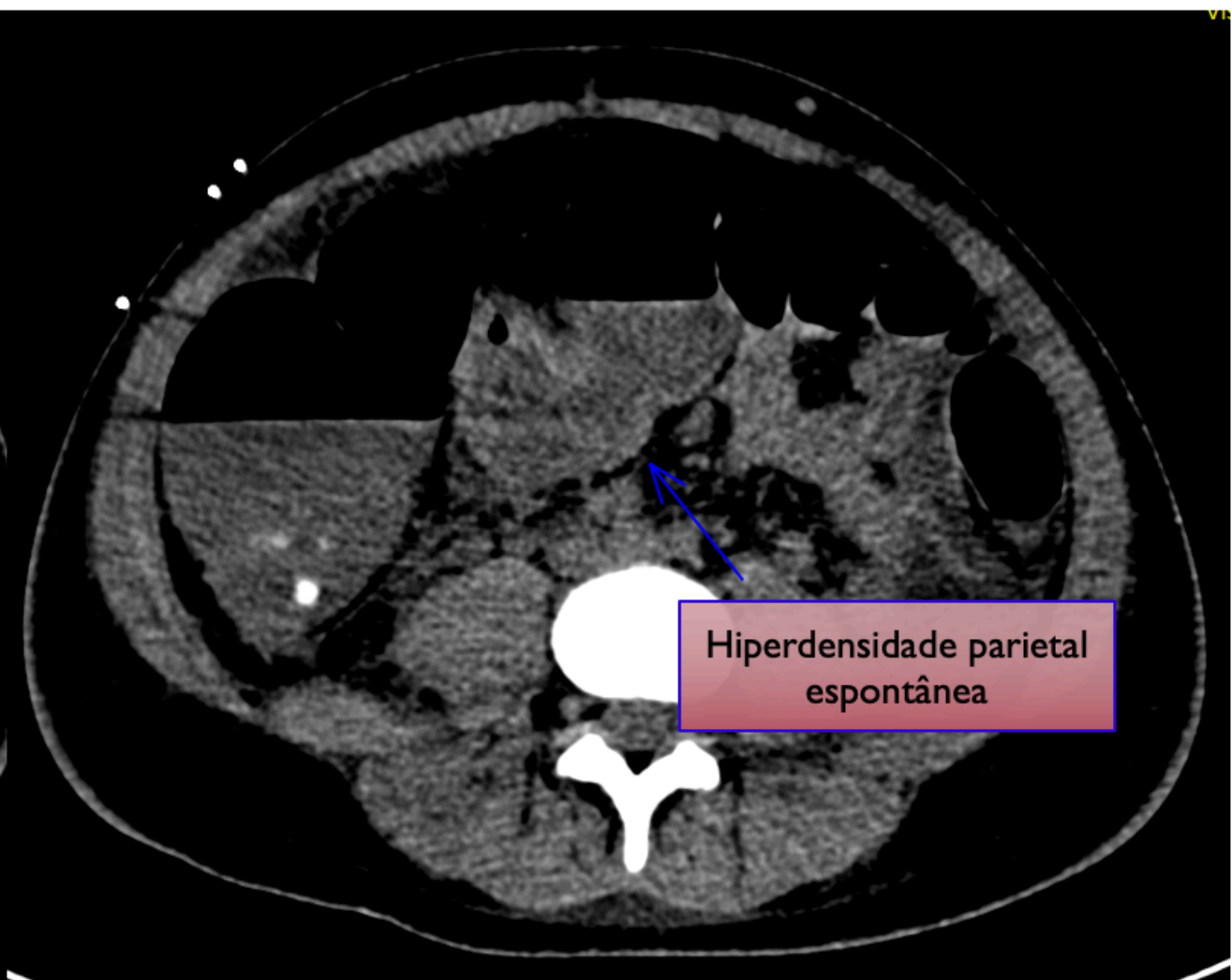




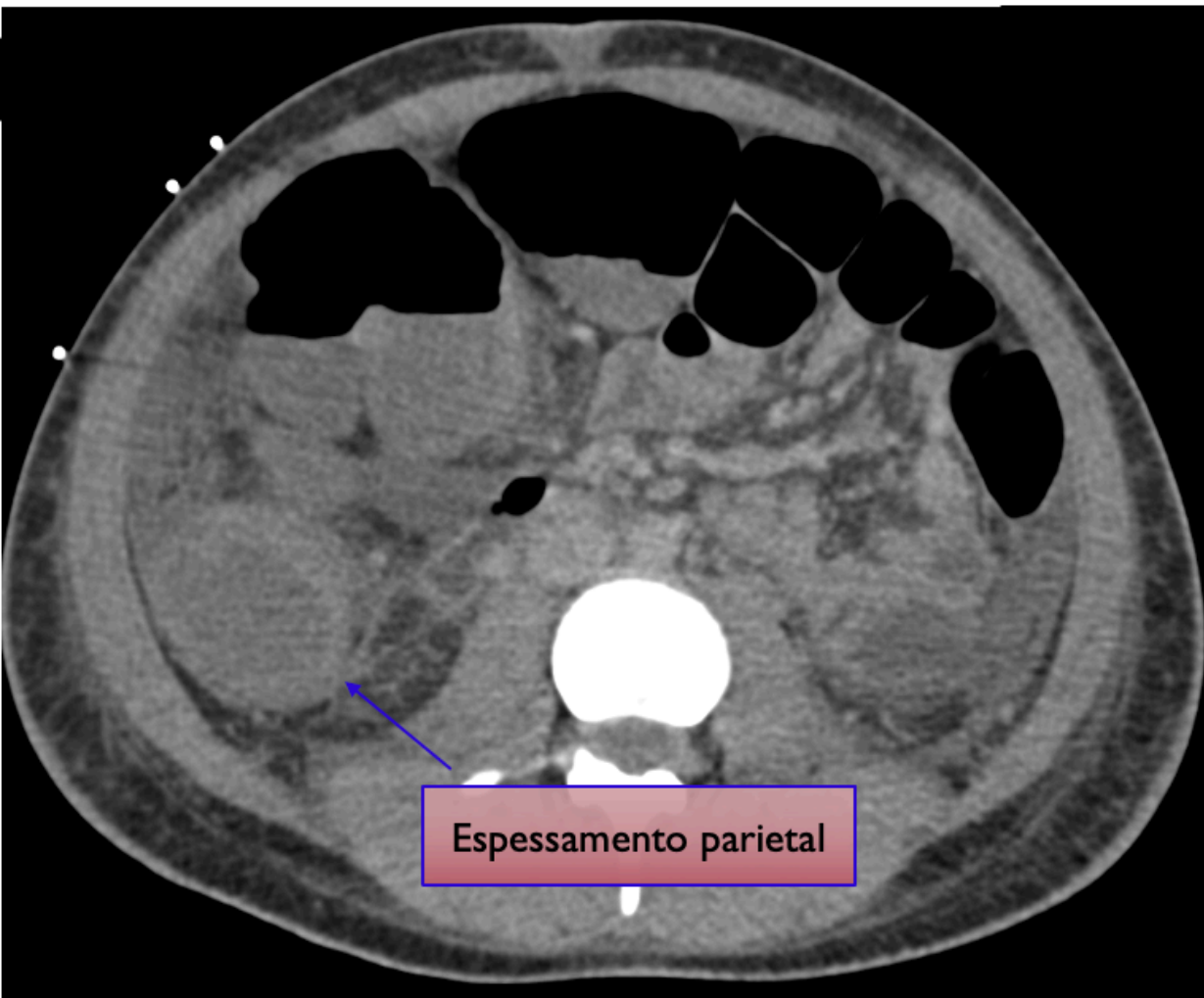
TC PÓS CONTRASTE - AXIAL



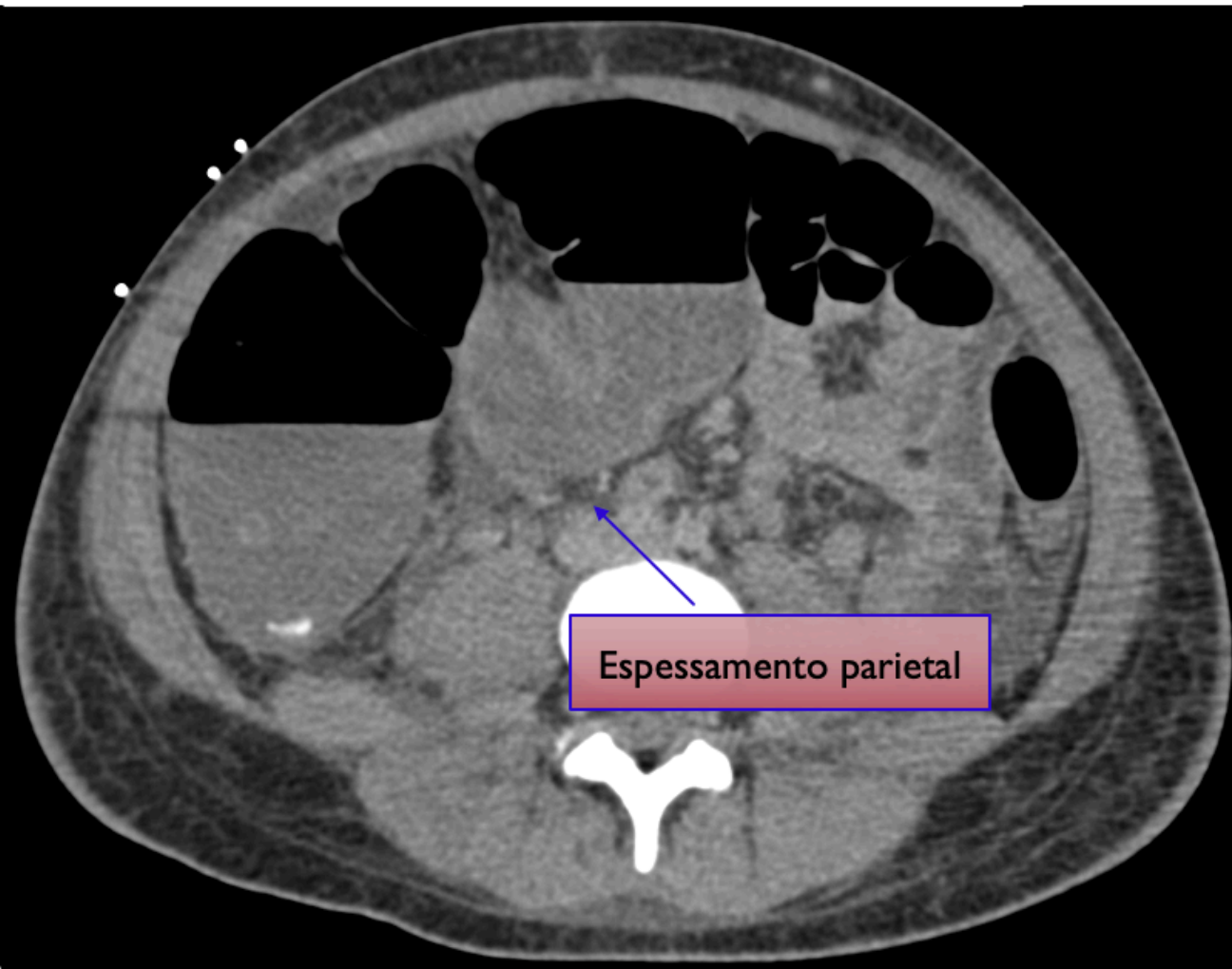
TC PRÉ CONTRASTE - AXIAL



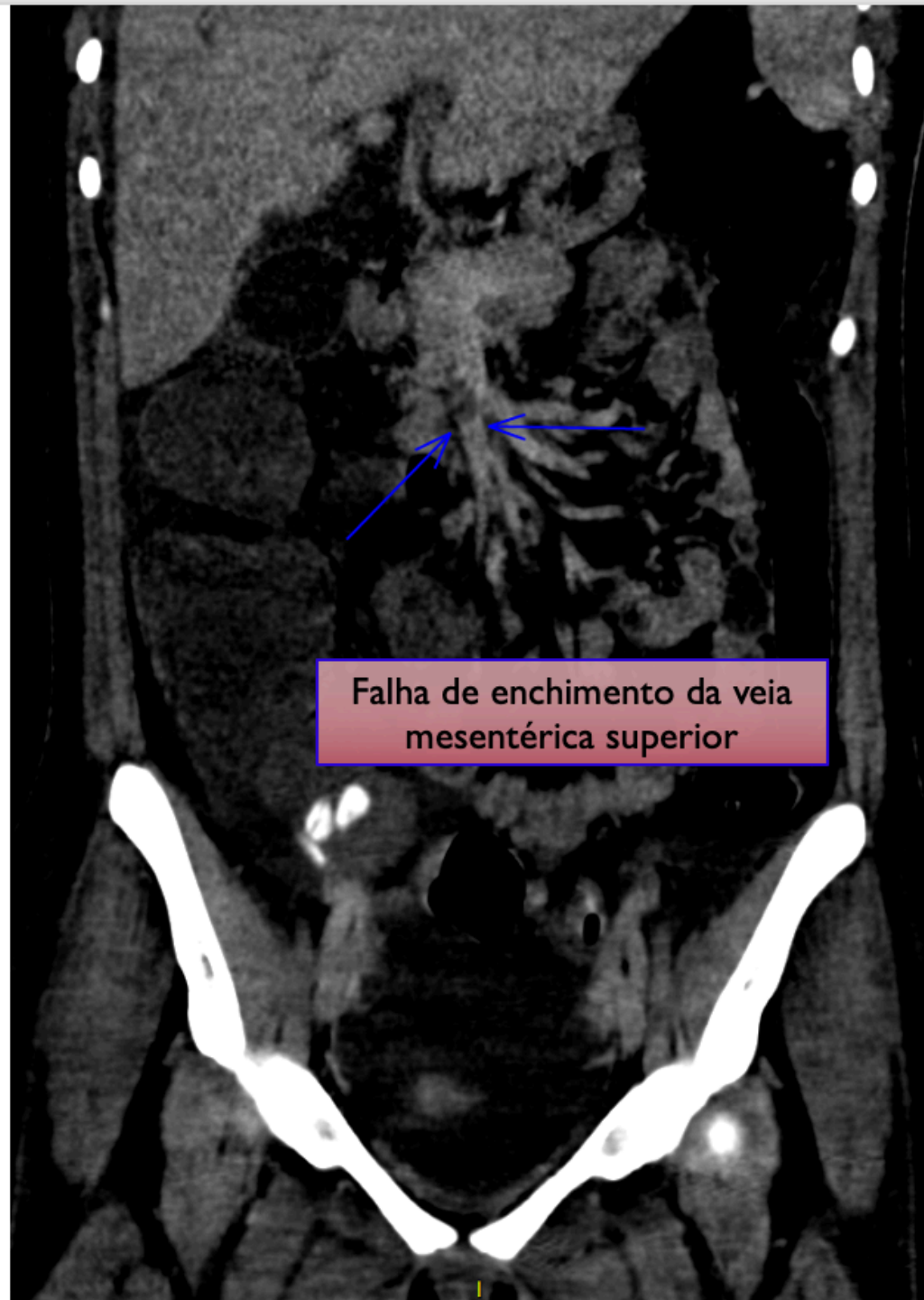
TC PRÉ CONTRASTE - AXIAL



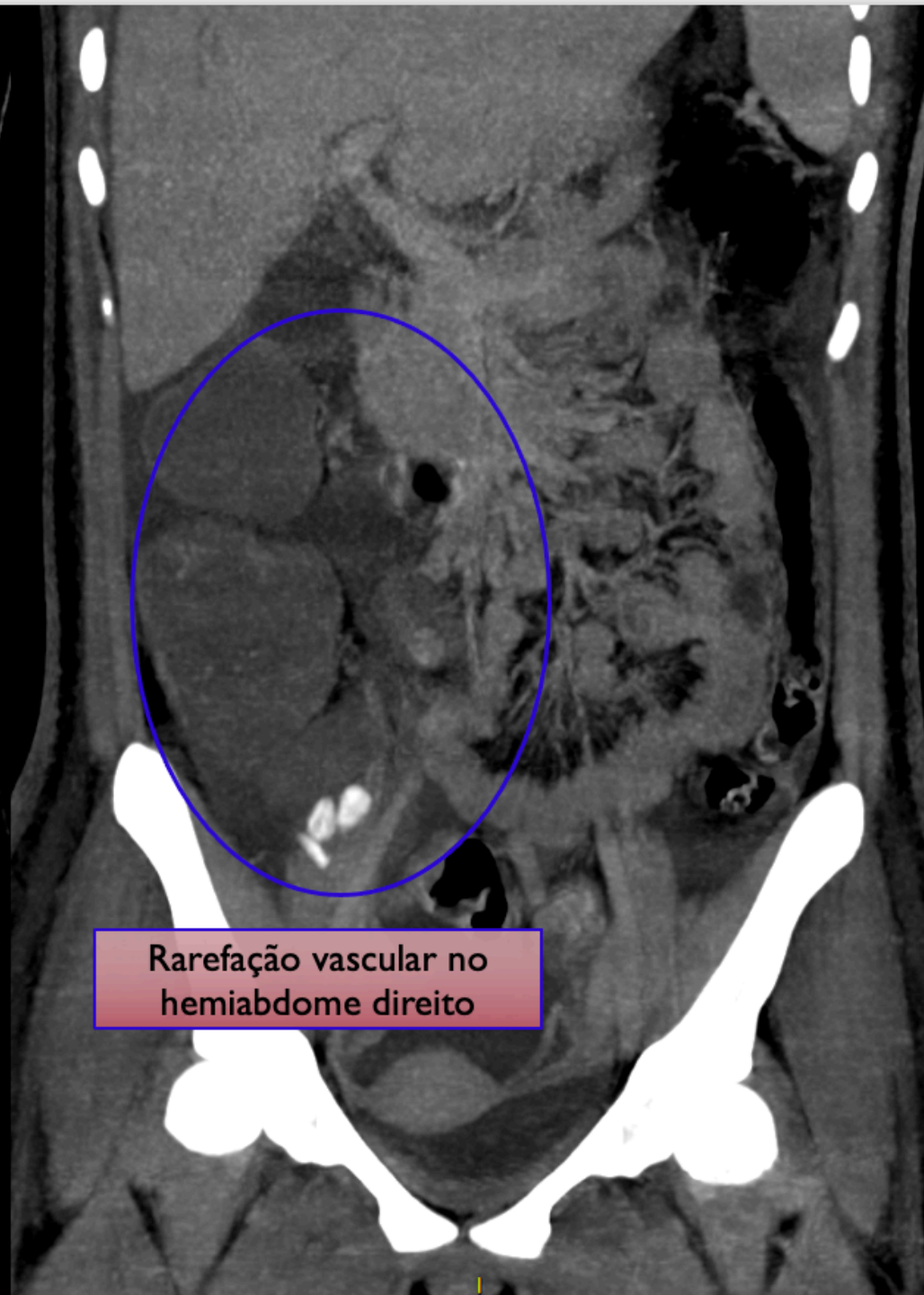
TC PÓS CONTRASTE - AXIAL



TC PÓS CONTRASTE - AXIAL

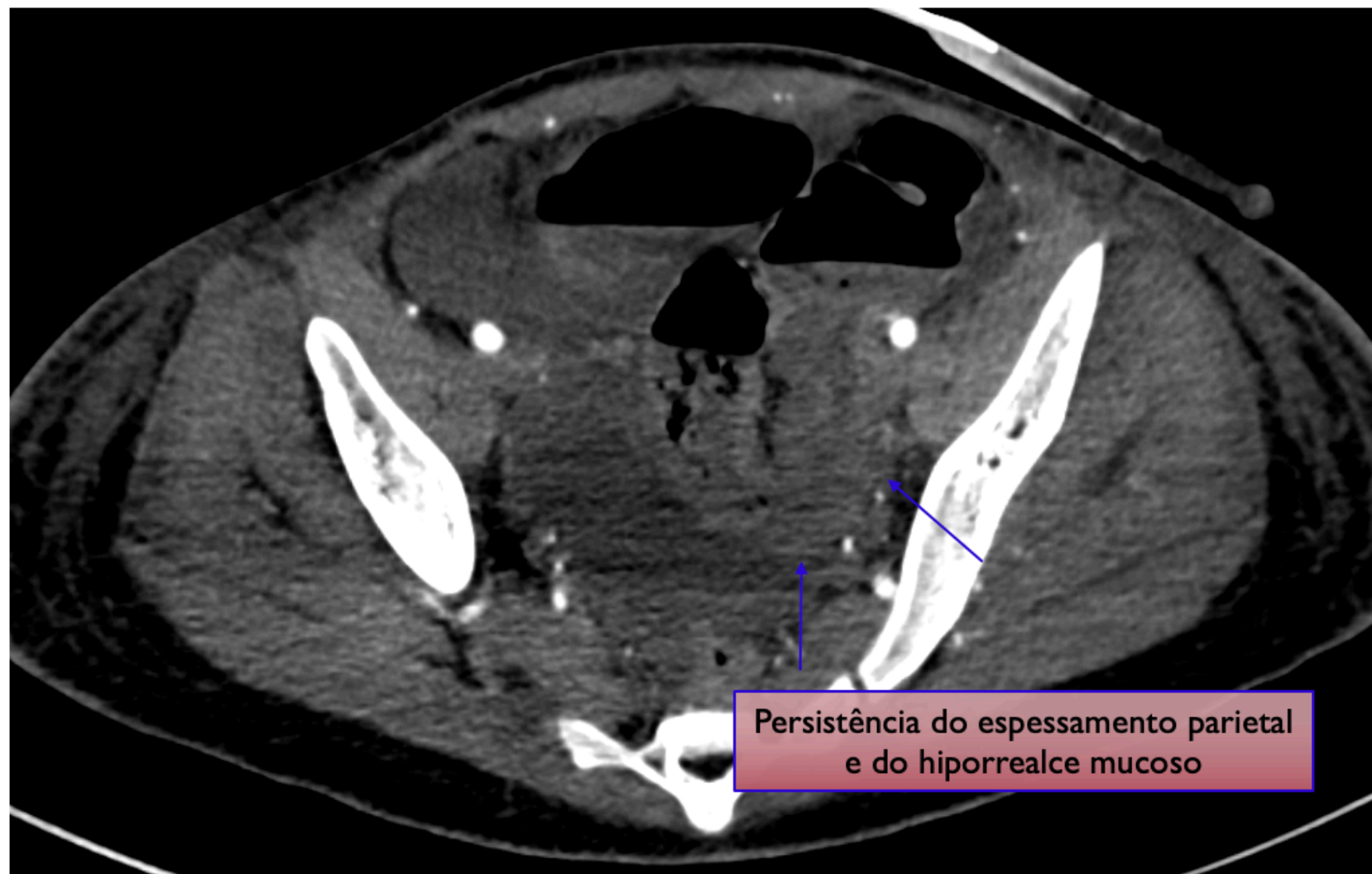


Falha de enchimento da veia
mesentérica superior



Rarefação vascular no
hemiabdomen direito

27/06/2020



TC PÓS CONTRASTE - AXIAL

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

18/jun/20

- Recebeu vacina **meningo B** em MSE.

- Deu entrada na emergência com piora do quadro de edema e dor em MSE, além de 1 episódio de **enterorragia**.
- Paciente evoluiu para protocolo de sepse, sendo transferida da emergência para **UTI ped** → **Enoxaparina suspensa**.
- **Doppler Venoso MSE** - sem trombos

22/jun/20

24/jun/20

- **24/06/20: RNM Ombro Esquerdo** - Considerar a possibilidade de **síndrome compartimental**.

jun/20

jul/20

- Evoluiu com **distensão abdominal** importante e dor
- **TC Abdome** - Injúria isquêmica (isquemia mesentérica). Presença de **trombo parcial no terço médio da veia mesentérica superior**.

26/jun/20

- Iniciou quadro de **edema em MSE e dor** – Estava em uso de enoxaparina – 60mg + mesalazina – 800 mg - 3X ao dia e prednisona – 10 mg (em redução pela gastro)

20/jun/20

- Reiniciado enoxaparina (**após 5 dias suspensa**) – 60mg/dia (1,2mg/Kg)
- Parâmetros utilizados para **anticoagulação segura**: Hb>8; Pla<50mil, TP normal, TTPA<1,3, Fib>150

27/jun/20

CASO CLÍNICO

jan/19  dez/20

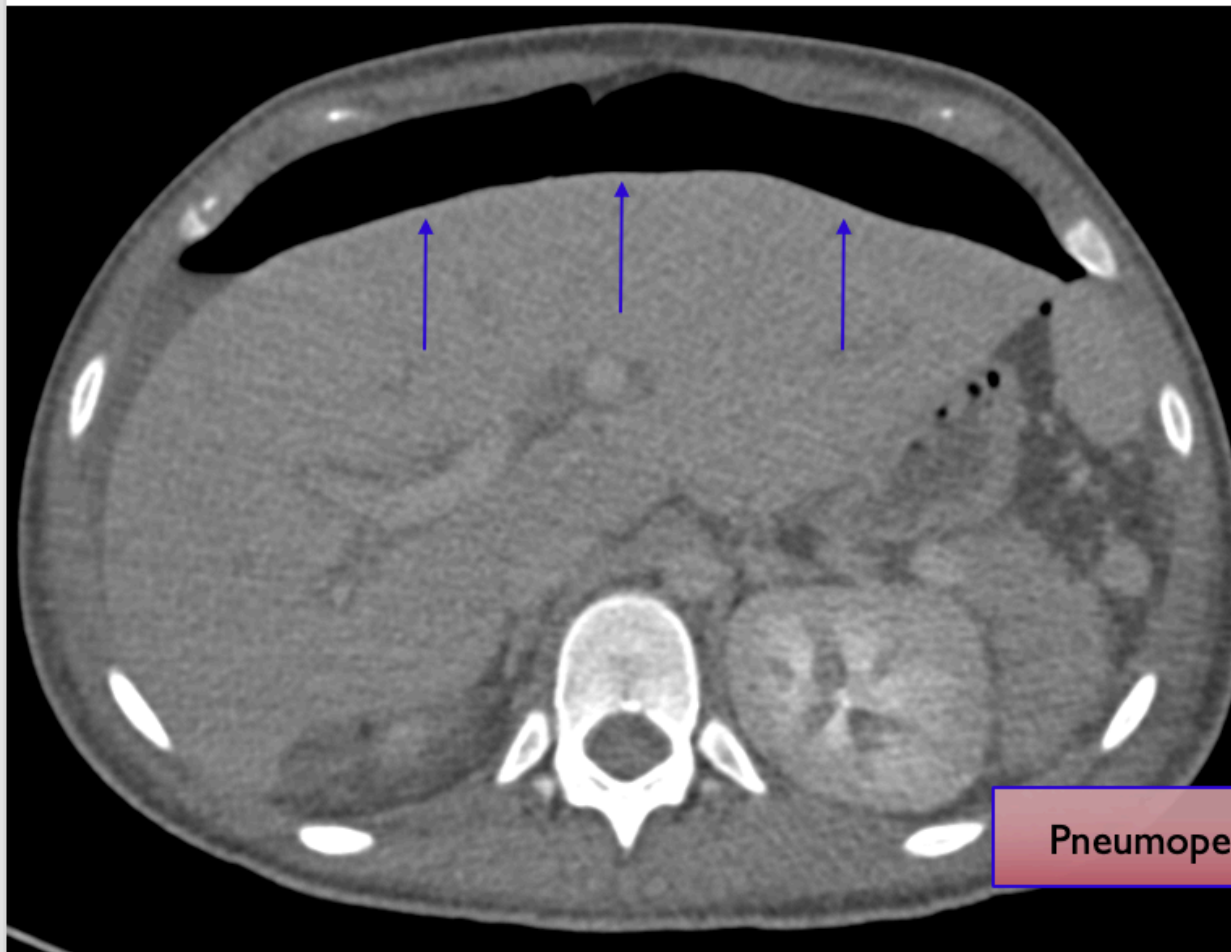
08/jul/20

- Evoluiu com piora da distensão abdominal e dor intensa → **Pneumoperitoneo** (perfuração sigmoide) → **Suspensa anticoagulação!**
- Foi submetida a retossigmoidectomia a Hartmann + Colectomia direita com Íleo transverso anastomose + Drenagem de cavidade por Abdome Agudo Perfurativo

jul/20

ago/20

08/07/2020



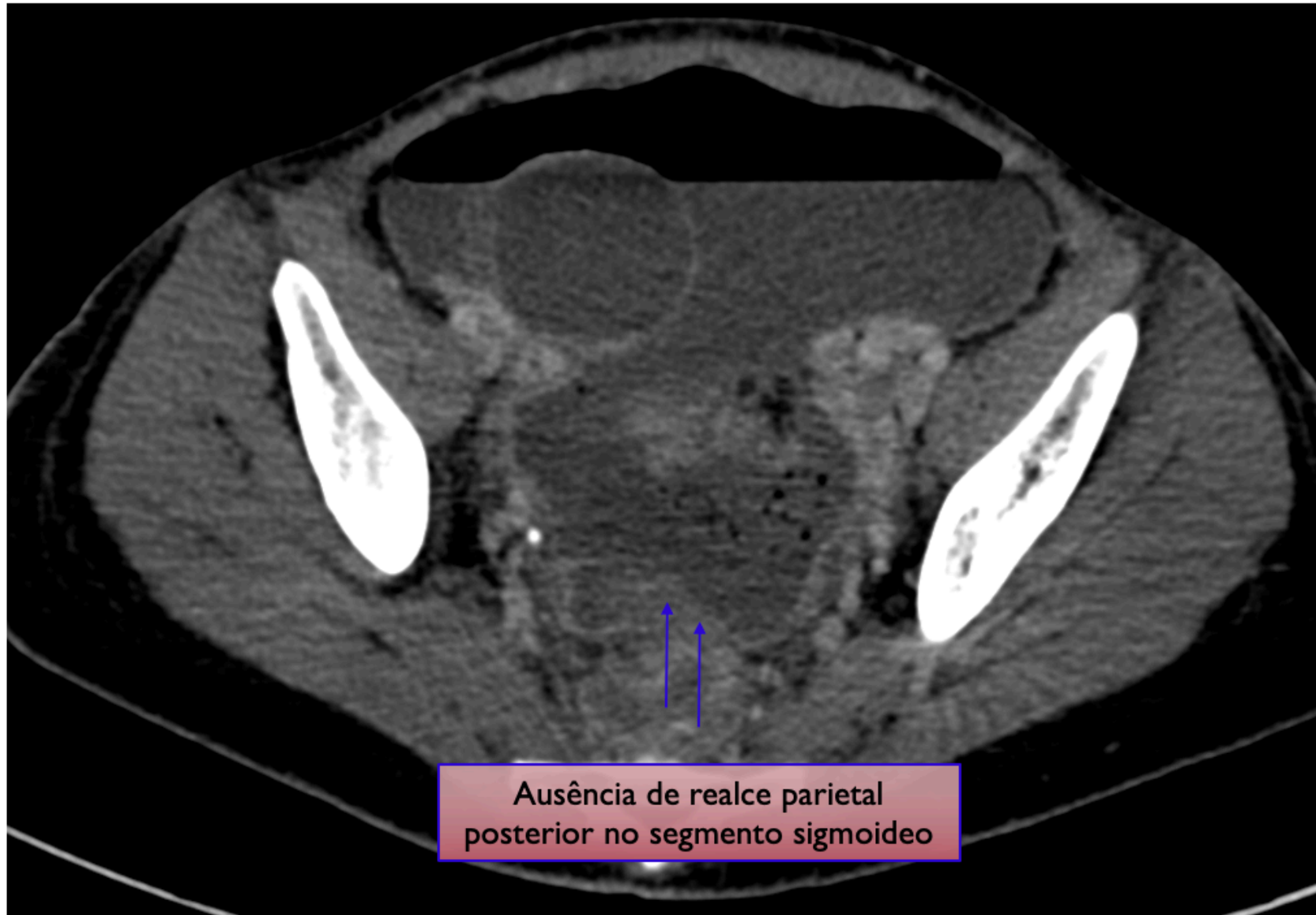
Pneumoperitônio

TC PÓS CONTRASTE - AXIAL



TC PÓS CONTRASTE - AXIAL

08/07/2020



Ausência de realce parietal
posterior no segmento sigmoideo

TC PÓS CONTRASTE - AXIAL

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

08/jul/20

- Evoluiu com piora da distensão abdominal e dor intensa → **Pneumoperitoneo** (perfuração sigmoide) → **Suspensa anticoagulação!**
- Foi submetida a retossigmoidectomia a Hartmann + Colectomia direita com Íleo transverso anastomose + Drenagem de cavidade por Abdomo Agudo Perfurativo

jul/20

ago/20

- Fechamento primário de Fasciotomia + curativo prevena em MSE

24/jul/20

- Reintroduzida **enoxaparina** na dose de 40mg/dia – 20 mg – 12/12h (1mg/Kg/dia)

14/jul/20

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

01/ago/20

■ Alta hospitalar

ago/20

set/20



CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

01/ago/20

- Alta hospitalar

07/ago/20

- **Internação** - Suspensa anticoagulação!
- **TC abdome : lesão cística ovariana com componente hemático.** Não mais se caracteriza a falha de enchimento, compatível com trombo parcial no terço médio da veia mesentérica superior. Veias hepáticas afiladas, com discutíveis falhas de enchimento. Edema periportal.

ago/20

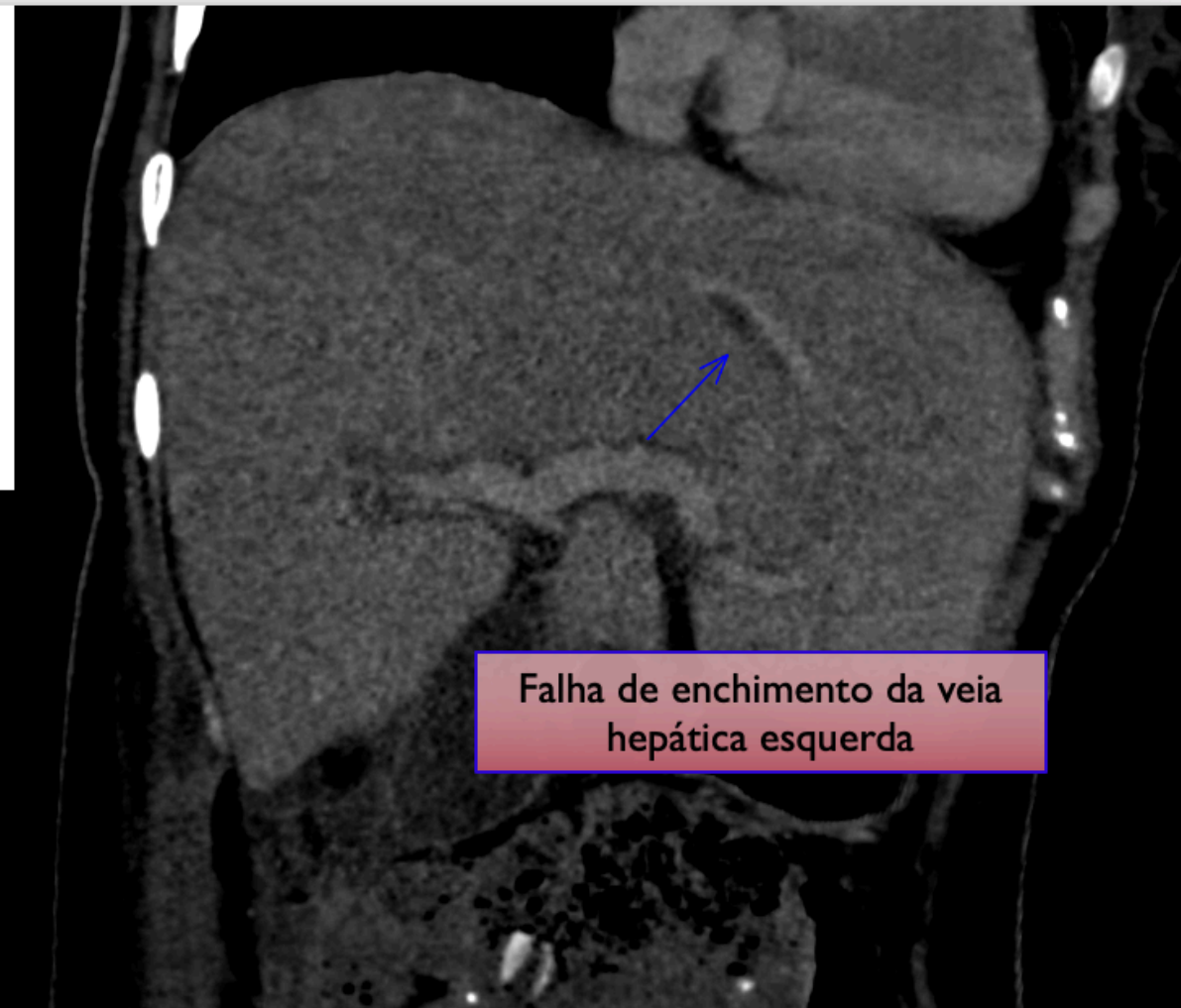
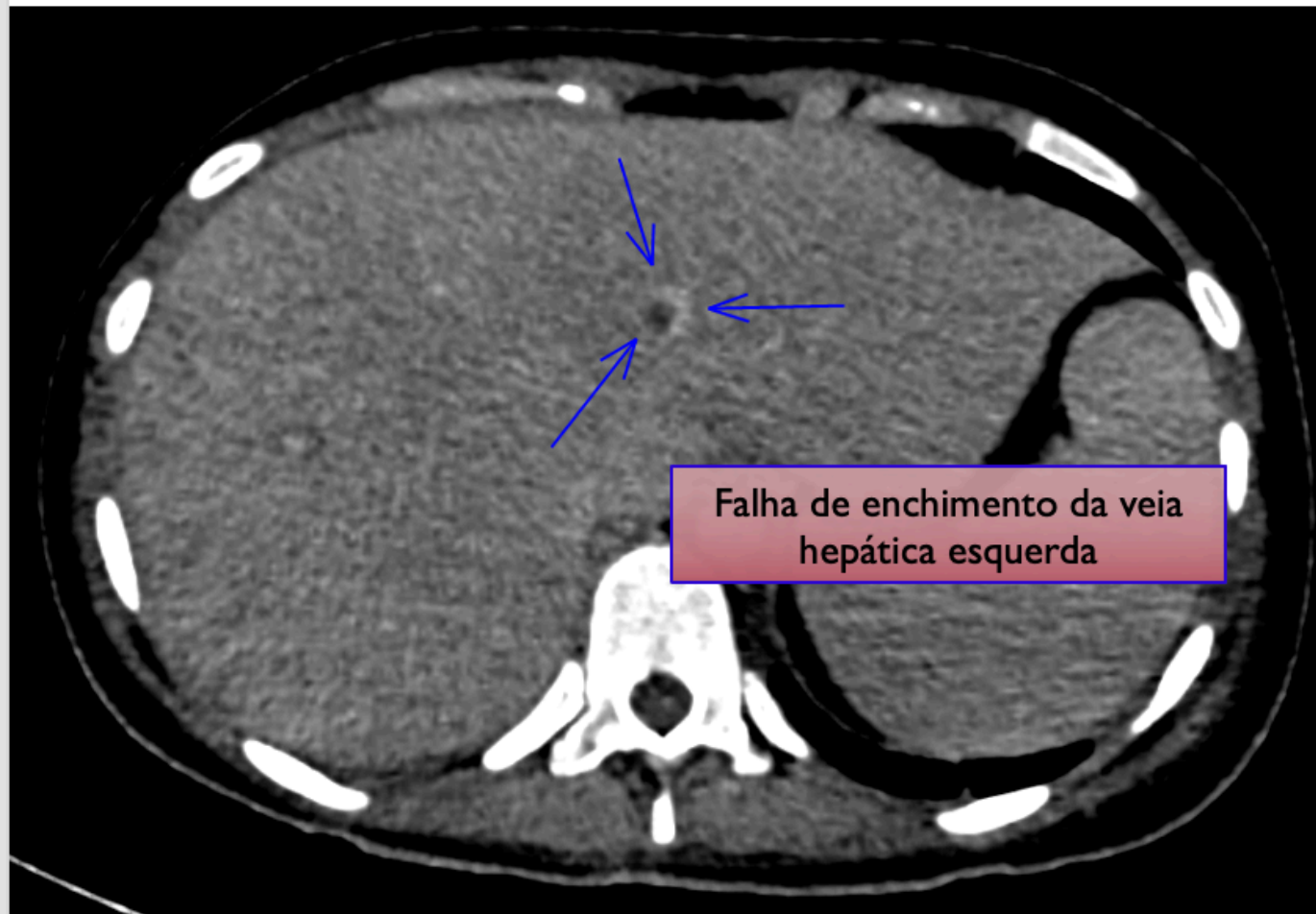
set/20

- Iniciou quadro de **dor abdominal intensa, com escurecimento da urina e fadiga intensa.**
- EAS – Hematúria / DHL : 523 / Fibrinogênio : 630 , BT: 1,05 / ret: 4,15% / hb: 11/Ht: 34/ leuc: 4620 / plat: 37000 / **Anti-Xa : 0,3**

06/ago/20

08/08/2020

TC PÓS CONTRASTE - AXIAL



TC PÓS CONTRASTE - OBLÍQUA

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

01/ago/20

- Alta hospitalar

07/ago/20

- Internação - Suspensa anticoagulação!
- **TC abdome : lesão cística ovariana com componente hemático.** Não mais se caracteriza a falha de enchimento, compatível com trombo parcial no terço médio da veia mesentérica superior. Veias hepáticas afiladas, com discutíveis falhas de enchimento. Edema periportal.

10/ago/20

- Descompensação clínica com bradipnéia, queda da saturação, taquicardia e rebaixamento do nível de consciência → **Transferida para UTI ped.**
- Equipe da ginecologia e gastro optaram por **conduta expectante** diante do quadro de **ruptura de cisto ovariano e suboclusão intestinal.**
- **D-dímero : 33299 DHL: 438 Hb: 9,2 Ht: 26% leuc: 5180 plat: 50000**

set/20

- **RNM abdome e pelve - Cisto ovariano esquerdo com conteúdo hemorrágico . Quadro suboclusivo provavelmente por bridas.**

09/ago/20

- Iniciou quadro de **dor abdominal intensa, com escurecimento da urina e fadiga intensa.**
- **EAS – Hematúria / DHL : 523 / Fibrinogênio : 630 , BT: 1,05 / ret: 4,15% / hb: 11/Ht: 34/ leuc: 4620 / plat: 37000 / Anti-Xa : 0,3**

06/ago/20

- **Alta hospitalar – Anticoagulação ainda suspensa.**

18/ago/20

- Iniciado dienogest 2 mg
- **D-dímero : 4736**

15/ago/20

- **Realizou a 1ª dose de Eculizumabe** segundo protocolo – 600mg (4 doses - semanais)

25/ago/20

CASO CLÍNICO

jan/19

dez/20

15/set/20

- Término da 4ª dose de Eculizumabe

22/set/20

- Internação para condicionamento de **TMO alogênico Haploidêmico ABO incompatível** – Pai doador.
- **Condicionamento** : ATG por 3 dias + Fludarabina + Ciclofosfamida

2/nov/20

- **Alta no D+31** → Hb: 6,1 Ht: 18,3% GB: 1090 (5-45-0-0-32-0-17) granulócitos: 557 **Plaq:** 129000 PCR: 1,6 DHL: 238 **D-dímero: 0,4**

set/20

out/20

nov/20

- **BMO – Hipocelular - 25-30% celularidade** – Série granulocítica : Hipocelular, normomaturativa. Série eritrocítica : Hiperclular. Série megacariocítica: Hipocelular

23/set/20

- **Infusão medular**
- **Complicações TMO:**
- Neutropenia febril – 12/10/20 – Infecção ligada a cateter (HMC: Estafilococos epidermidis Oxa-r)
- **Imunossupressão** : Micofenolato + Tacrolimus

02/out/20

- **TBI pré infusão medular**

01/out/20

CASO CLÍNICO

jan/19



dez/20



EXAMES - RESUMO

[illegible]

EXAMES – PÓS-TMO

Exames	02/Nov/20	05/Nov/20
Hb/Ht	6,7/18,3	8,2
Leuc	1090	1400
Plaq	129000	172000
DHL	238	-
D- dímero	0,4	-
Retic	-	-
BT/BD/BI	-	0,70/0,5/0,2

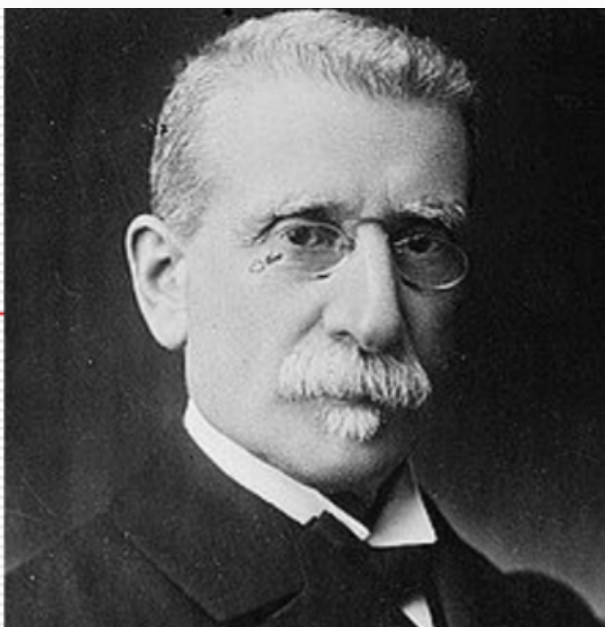
EXAMES - RESUMO

- Haptoglobina < 6,0
- Anticardiolipina IgG e IgM < 10
- Beta2-microglobulina – **Normal**
- Anticoagulante lúpico – **ausente**
- TSH, T4L, ATPO, ATG – **Normais**
- IgM , IgG e IgA – **Normais**
- FAN – **Negativo**

PONTOS PARA DISCUSSÃO

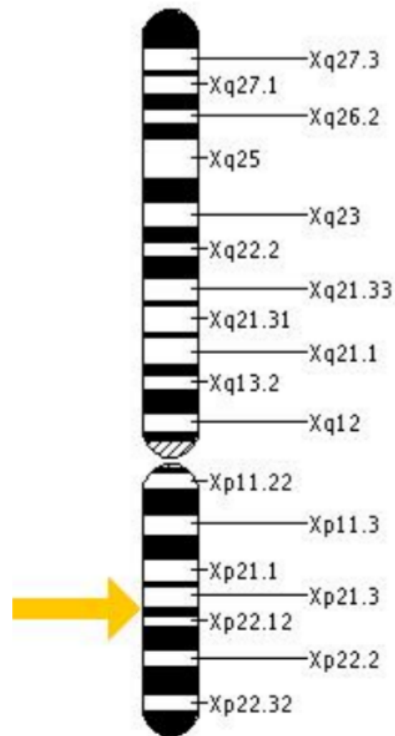
- Paciente com quadro de dor abdominal recorrente + trombocitopenia → **Tempo para diagnóstico : 9 meses**
- 1º evento trombótico documentado → **11 meses após identificação de trombocitopenia**
- **Reação vacinal** por excessiva ativação do sistema complemento?
- 1º dose de Eculizumabe → **10 meses após 1º evento trombótico – Dificuldade para iniciar medicação!**
- Controle irregular de anticoagulação → **Dificuldade** para monitorização com dosagem de **Anti-Xa**
- Dificuldade em equilibrar trombocitopenia e sangramentos **X** Alto risco de eventos trombóticos – **Como manejar?**
- **Como seguir com o esquema vacinal no futuro?**

HPN – HISTÓRIA



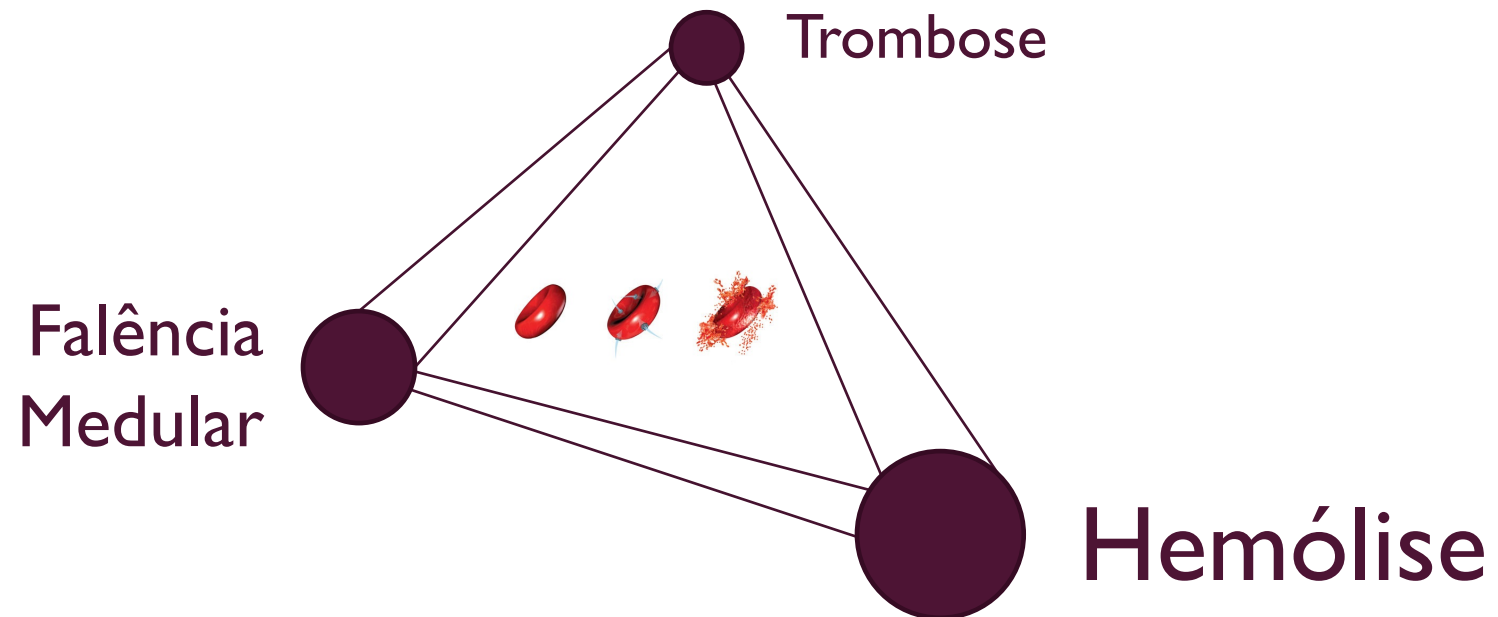
- A descrição da doença - **1882** pelo médico alemão Paul Strubing.
- **1980** - Descoberto que as células do sangue de pacientes com HPN eram **deficientes** em **proteínas de superfície**, as quais se ligam em âncoras de **glicosil fosfatidil inositol**.
- O termo **hemoglobinúria paroxística noturna** refere-se à descrição da destruição de hemácias com liberação de hemoglobina na urina, notada principalmente por coloração amarronzada na **primeira urina da manhã**.

HPN - DEFINIÇÃO

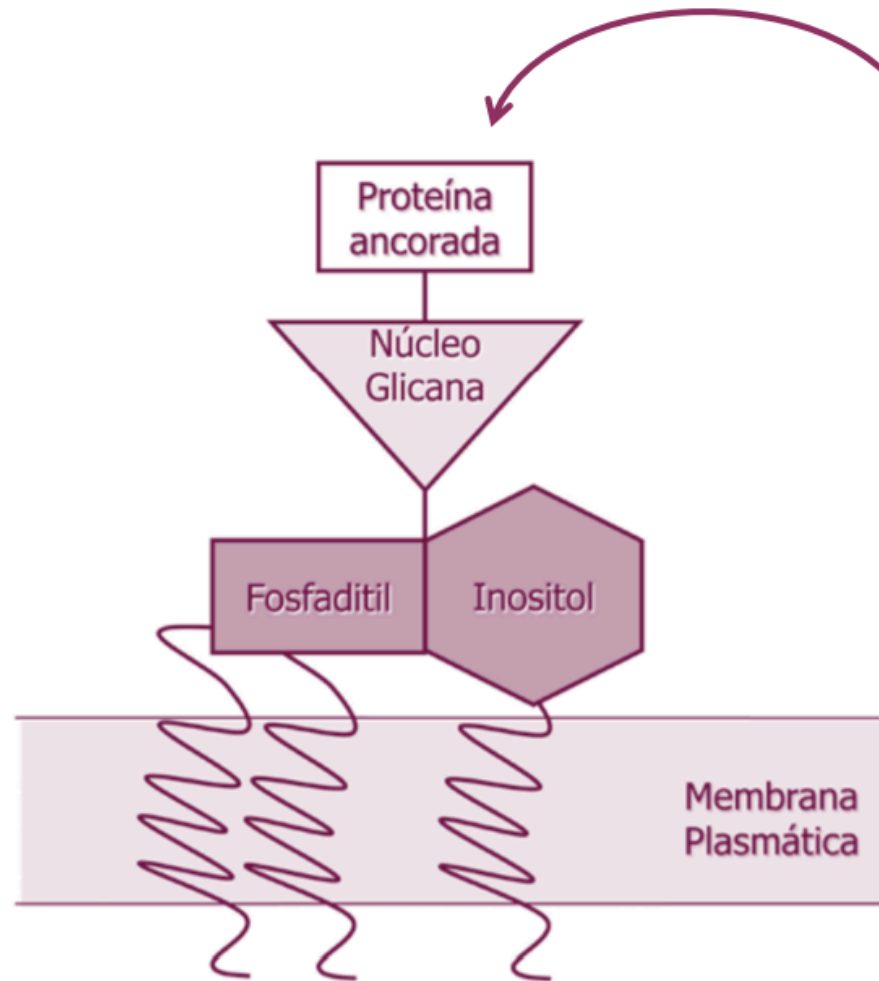


- Doença hematológica rara → **1-1,5 casos por milhão de habitantes**
- Sintomas iniciais entre a **quarta e quinta** décadas de vida.
- **Raro em crianças** – Maior prevalência em adolescentes
- Causada pela expansão clonal de uma ou várias **células-tronco hematopoiéticas** que adquiriram mutação(ões) **somática(s)** do **gene da proteína fosfatidil inositol glicana A (phosphatidyl inositol glycan-class A, PIG-A)** que encontra-se localizado no **cromossomo X**.
- **PIG-A** - é essencial para a formação de **âncoras de glicosil fosfatidil inositol**, pelas quais, muitas das proteínas de superfície ligam-se à membrana celular das hemácias.

HPN - DEFINIÇÃO



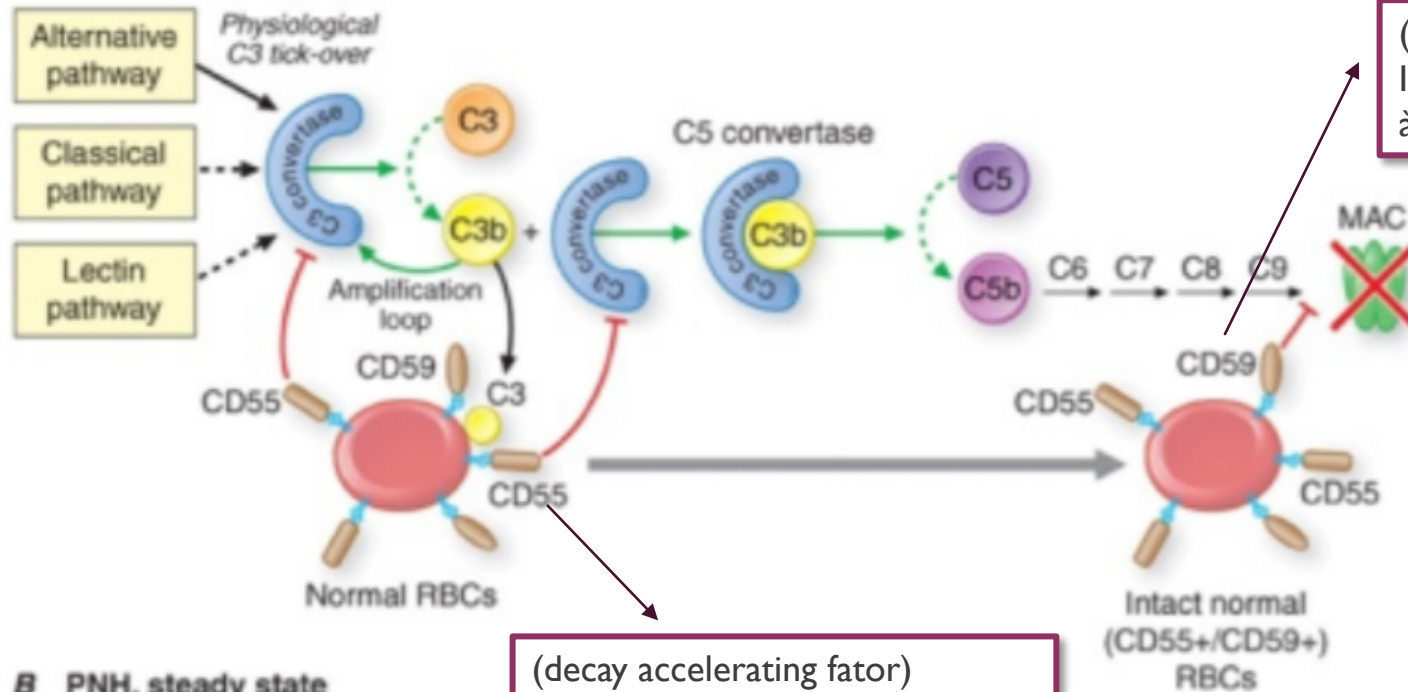
HPN - DEFINIÇÃO



A falha em sintetizar uma molécula madura de GPI gera ausência de todas as proteínas de superfície normalmente ancoradas por ela.

Dentre as proteínas ancoradas pela GPI estão o **CD 55** e o **CD 59** que controlam a ativação da cascata do complemento.

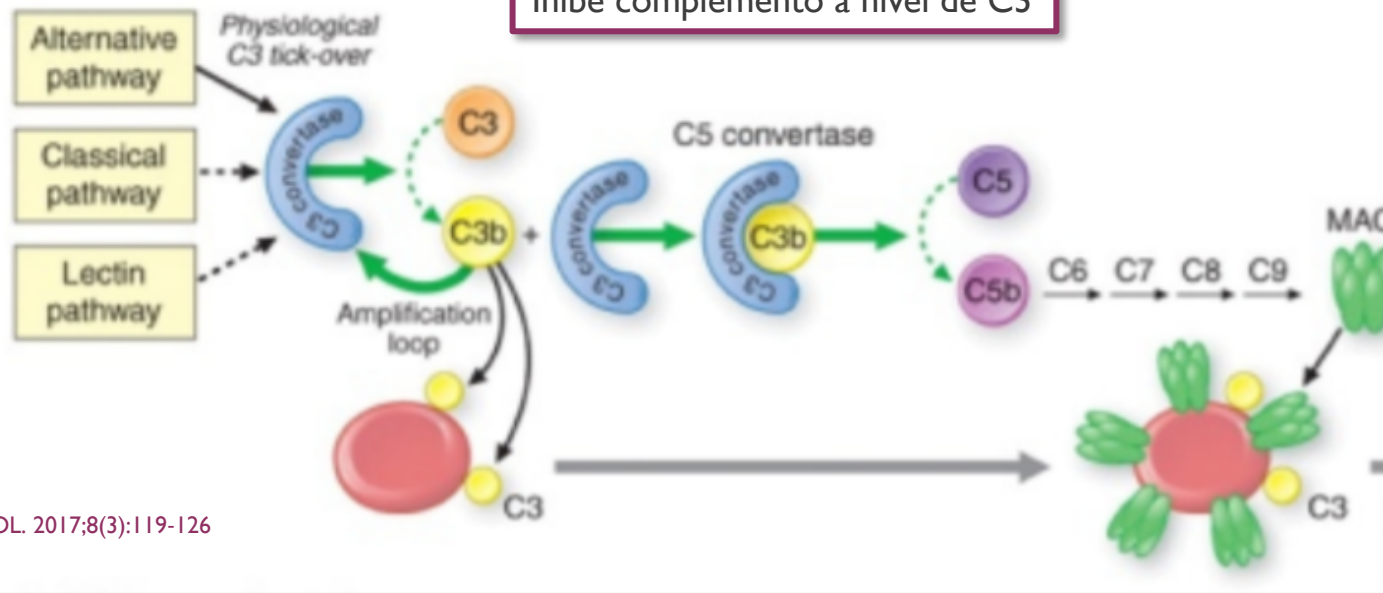
A Normal, steady state



(membrane inhibitor of reactive lysis)
Interage com o complexo de ataque à membrana (C5b9)

A normal (CD55+, CD59+) red cell can withstand the hazard of complement activation.

B PNH, steady state



(decay accelerating factor)
Inibe complemento a nível de C3

An abnormal (CD55-, CD59-) red cell (PNH cell) will be lysed sooner or later by activated complement (intravascular hemolysis).

Hemólise intravascular!!

HPN - DIAGNÓSTICO

■ Suspeita clínica – **CATCH**

CATCH criterion	Indications for testing	Supporting information
Cytopenias	Patients for whom a bone marrow examination is considered for otherwise-unexplained cytopenia(s)	Additional features such as elevated LDH, DAT-negative hemolysis, history of unexplained TE, and hemoglobinuria
AA/MDS	All patients with a diagnosis or suspicion of AA. Testing should be done at diagnosis and monitored at least q6 months Low or intermediate-1 risk MDS, and especially if hypoplastic	Additional features such as elevated LDH, DAT-negative hemolysis, history of unexplained TE, and hemoglobinuria
Thrombosis	Unprovoked and/or unusual site TE (eg, splenic, hepatic, CNS), especially if recurrent and/or despite anticoagulation	Additional features such as elevated LDH, DAT-negative hemolysis, otherwise-unexplained cytopenias, especially including anemia
Coombs-negative hemolysis	Hemolysis or hemolytic anemia (ie, elevated LDH and indirect bilirubin, reduced haptoglobin, DAT/Coombs' test negative) without other clear cause	Test in all patients unless a clear alternate explanation exists. Supportive information may be helpful but is not necessary
Hemoglobinuria	Otherwise-unexplained hemoglobinuria or cases where "hematuria" has been identified without evidence of erythrocytes on microscopy	Test in all patients unless a clear alternate explanation exists. Supportive information may be helpful but is not necessary

AA, aplastic anemia; CNS, central nervous system; DAT, direct antiglobulin test (aka Coombs' test); LDH, lactate dehydrogenase; MDS, myelodysplastic syndromes; TE, thromboembolic event.

HPN - DIAGNÓSTICO

- **Citometria de fluxo** – Método mais sensível para o diagnóstico de HPN.
- Usar **pelo menos 2 anticorpos monoclonais diferentes**, dirigido contra 2 proteínas ancoradas por GPI diferentes.
- Em pelo menos 2 linhagens celulares diferentes
- Mosaicismo fenotípico:
 - **Células PNH III**: completamente deficientes em proteínas ancoradas em GPI
 - **Células PNH II**: parcialmente deficientes
 - **Células PNH I**: expressam proteínas ancoradas por GPI em densidade normal

HPN - DIAGNÓSTICO

- Hemograma completo
- Reticulócitos
- DHL
- BT e frações
- Haptoglobina
- Cinética do ferro
- Coombs direto
- Urina I
- Aspirado e biópsia de BM (Trombocitopenia ou neutropenia)
- Exames de imagem (a depender da clínica)

History and physical exam

Rationale for test/evaluation

Hemolysis	<ul style="list-style-type: none"> • When? • Frequency • Duration • Presence of hemoglobinuria • Management strategy • Precipitants 	<ul style="list-style-type: none"> • Patterns and precipitants of hemolysis can help guide management
Fatigue		<ul style="list-style-type: none"> • In PNH, hemoglobin levels are not always correlated with fatigue; fatigue should be assessed independently of anemia
Thrombosis	<ol style="list-style-type: none"> 1. When? 2. Where? 3. Complications 4. Management 	<ul style="list-style-type: none"> • 40% of PNH patients experience thrombotic events (TEs) and TEs are the leading cause of death in PNH
<ol style="list-style-type: none"> 1. Abdominal pain 2. Esophageal spasm 3. Erectile dysfunction (if applicable) 4. Pulmonary hypertension 5. Renal insufficiency 6. Iron status/overload 7. History of fever/infections 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Yes/no 2. If yes, management 	<ul style="list-style-type: none"> • Physical symptoms will help determine management strategy
Other comorbidities		<ul style="list-style-type: none"> • PNH commonly co-exists with aplastic anemia and MDS; other unrelated comorbidities may confound diagnosis and/or complicate management
Transfusion history	<ol style="list-style-type: none"> 1. Yes/no; if yes, irradiated? 	<ul style="list-style-type: none"> • Recent transfusion may confound RBC flow cytometry, as proportion of normal cells will be artificially high • Use of irradiated products is not standard practice for most patients in Canada but history may become relevant later for patients undergoing bone marrow transplantation
Medications	<ol style="list-style-type: none"> 1. Soliris treatment history (if any) – see “For patients on Soliris” additions below 2. Other meds of interest: corticosteroids, anabolic steroids, vitamin supplementation (folate, vitamin D, calcium) 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids may have been previously used as empiric treatment for hemolytic anemia • Folate levels are often depleted in hemolysis due to increased erythropoiesis
Immune status	<ol style="list-style-type: none"> 1. Allergies 2. General immunization history 	<ul style="list-style-type: none"> • Penicillin allergy status and meningococcal vaccination history are particularly important if considering Soliris (see below)
Other	<ol style="list-style-type: none"> 1. Female patients: Pregnancy history and future plans 	<ul style="list-style-type: none"> • Pregnant women with PNH have an elevated risk of maternal and fetal morbidity and mortality; during pregnancy and post-partum there may be changes in transfusion, anticoagulation, and other medication requirements

MDS = myelodysplastic syndromes; RBC = red blood cells

FIGURE 1 PNH clinical checklist for initial diagnosis [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Laboratory evaluations

Hemolysis

- Flow cytometry/FLAER
- CBC, retic peripheral blood film
- PT, PTT, D-dimer, fibrinogen
- Iron: ferritin, TIBC
- Direct antiglobulin test
- Erythropoietin level

Rationale for test/evaluation

- Flow cytometry required to detect and quantify PNH clone
- CBC to track anemia and other cytopenias
- Elevated reticulocyte count indicates active hemolysis
- PT, PTT, D-dimer, fibrinogen to assess thrombotic risk
- Iron levels to monitor hemolysis; iron overload is rare but possible in chronically transfused PNH patients
- DAT (Coombs test) should be negative to confirm that the hemolysis is not autoimmune in nature
- EPO levels are naturally high in some PNH patients – often correlated with reticulocyte count

Organ function

1. Renal: GFR, urinalysis, microalbumin
2. Hepatic: LFT, LDH, bilirubin, haptoglobin
3. Cardiac: BNP (if available)
4. Bone marrow evaluation with cytogenetics

- Important to assess markers of organ damage at baseline; if stable/normal, ongoing monitoring does not have to be frequent
- Bone marrow may be particularly relevant in patients with coexisting AA or MDS

Other

1. Viral serology: Hep A, B, C; HIV; CMV; HTLV1/2
2. Vitamin B12, folate (if available)

- Viral serology more relevant in transfused patients but should be done at baseline for all
- Patients CMV-negative at baseline who require transfusions should receive CMV-negative blood products

Radiology

1. Echocardiogram
2. Ultrasound abdomen with Doppler
3. Pulmonary CT if suspicion of pulmonary hypertension
4. Baseline bone density

Rationale for test/evaluation

- Echocardiogram and pulmonary CT to detect and assess pulmonary hypertension
- Abdominal ultrasound to detect thrombi
- Bone density particularly important in patients with prior steroid exposure

HPN – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- **Anemia**

- Multifatorial → **combinação de hemólise e falência da medula óssea**
- Hemólise intravascular com anemia moderada a grave, reticulocitose, e um acentuado aumento do nível de desidrogenase láctica são comuns na HPN hemolítica.

HPN – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- **Distonia de músculo liso**

- Dor abdominal
- Dor nas costas
- Espasmo esofágico
- Disfagia
- Disfunção erétil

- **Fadiga**

NO → sintetizado pelas células endoteliais, mantém o músculo liso relaxado e inibe a ativação e agregação plaquetária.

Hemólise intravascular , liberação de hemoglobina livre →
Depleção de **NO** → Desregulação do tônus do músculo liso e ativação plaquetária.

HPN – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

■ Eventos Trombóticos

- Causa mais comum de mortalidade na HPN (responsável por quase **50% de mortes** antes da introdução da terapia de inibição do complemento)
- **Trombose venosa** é mais comum (**80-85%**) do que arterial (**15-20%**)
- **20%** dos pacientes apresentarão trombose **em mais de um sítio**
- Maior prevalência em pacientes com **clone HPN em granulócitos > 50% (34,5%) X (5,4%)** naqueles com clone < 50%
- **Veia hepática** é o sítio trombótico mais comum (**40%**)
- Outros locais frequentemente afetados → **Abdominal** (portal, mesentérico e esplênico) e **cerebral** (seios sagital e cavernoso)
- Atenção para **sintomas neurológicos** (cefaleia, vômitos, convulsão e alteração de nível de consciência) – **Urgência para realizar imagem!**

FISIOPATOLOGIA DA TROMBOSE

- Multifatorial
- Mecanismos propostos:
 - Ativação plaquetária
 - Hemólise intravascular → Toxicidade pela Hb livre
 - Inibição de ADAMTS13
 - Disfunção endotelial
 - Liberação de citocinas inflamatórias (Il6, Il5)
 - Redução de Proteína S e C
 - Inibição de ADAMTS 13

Associado à Hemólise Intravascular

Associado à ativação do complemento

HPN – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Eventos trombóticos – Indicações para testar HPN:

Clinical indications for PNH testing	Additional features for testing
Intravascular haemolysis	Haemoglobinuria Elevated plasma haemoglobin
Unexplained haemolysis with	Iron deficiency Abdominal pain Oesophageal spasm Cytopenia
Acquired Coombs'-negative haemolytic anaemia	
Thrombosis with unusual features	Unusual sites: hepatic, portal, splenic, splanchnic, cerebral, dermal Accompanied with haemolytic anaemia Unexplained cytopenia
Bone marrow failure	Suspected or proven aplastic anaemia Myelodysplasia Cytopenia of unknown aetiology
PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.	

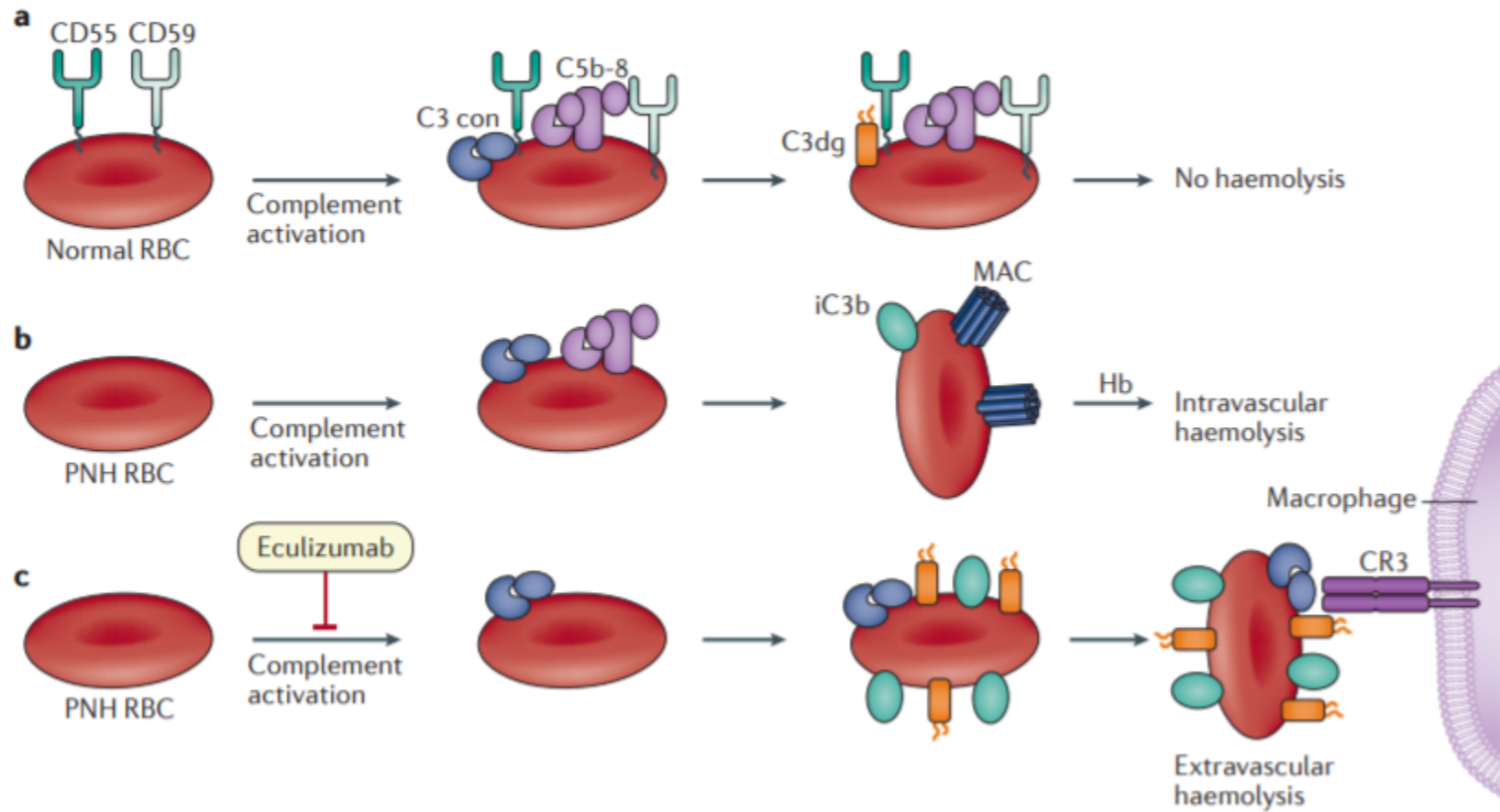
HPN – TRATAMENTO

- **Eculizumabe**

- Anticorpo monoclonal que se liga ao C5 → **Inibe a formação do complexo de ataque à membrana.**

- **Indicações:**

- Pacientes com **clone leucocitário > 10% e**
- Evidência laboratorial significativa de **hemólise**
- E pelo menos **UM** dos sintomas a seguir:
 - **Anemia sintomática**
 - **Trombose**
 - **Insuficiência renal**
 - **Hipertensão pulmonar**
 - **Dor abdominal com necessidade de internação ou analgesia com opióides**



HPN – TRATAMENTO

- **Recomendação:** Realizar vacinação para *N. meningitidis*, usando a **quadrivalente e serogrupo B** - 2 semanas antes do início do protocolo.
- **Atenção para possível crise hemolítica pós vacinal!**
- **Não** atrasar início de tratamento pela vacina! → **Antibioticoterapia profilática.**
- **Contra indicação à vacina** → Manter profilaxia anti meningocócica por tempo indeterminado.

HPN – TRATAMENTO

- **Evento trombótico agudo**

- Tratamento de evento agudo com **urgência**
- Equilíbrio entre sangramento **X** alta tendência trombótica
- **Anticoagulação plena com Heparina** – Manter Anti-Xa entre 0,5 e 1,0 no caso de HBPM
- **Iniciar eculizumabe!**
- Manter anticoagulação com antagonistas da vitamina K
- **Não** há recomendação para uso anticoagulantes orais

- ❖ **Alta mortalidade** associada a **trombose de veia mesentérica**

- ❖ O manejo deverá ser com o uso do **eculizumabe** → Intervenção cirúrgica apenas nos casos de **necrose transmural e perfuração intestinal**.

HPN – TRATAMENTO – QUESTÕES DIFÍCIES

- **Manter anticoagulação ou suspender após o evento agudo e uso de eculizumabe?**
 - **Evidência clínica limitada!**
 - Manter anticoagulação, se não houver contra-indicações, pode ser uma boa escolha.
 - Avaliar extensão da trombose e contagem plaquetária.
- **Trombose durante o uso de Eculizumabe – O que fazer?**
 - Pode ser desencadeado por processo infeccioso e consequente hemólise
 - Pode acontecer inclusive com pacientes em anticoagulação
 - Fazer **dose adicional** imediata de Eculizumabe
 - **Aumento de dose do Eculizumabe** em 300mg quando houver sinais de crise hemolítica
 - Rever anticoagulação, aderência, INR ou anti-Xa
- **Cuidado ao administrar produtos derivados de plasma!! → Fazer dose extra de eculizumabe!**

HPN – PROFILAXIA PRIMÁRIA?

- Considerar **profilaxia primária** em pacientes com **elevação importante de DHL** que **não** satisfazem os critérios exigidos para administração de eculizumabe.
- Pacientes que iniciam eculizumabe, mas **não** apresentaram evento trombótico, **não** necessitam de anticoagulação e **podem descontinuar a profilaxia primária**.
- **HPN e evento trombótico : A anticoagulação deverá ser mantida por longo prazo** se não houverem efeitos colaterais (sangramentos, trombocitopenia severa)

HPN – TMO – QUANDO INDICAR?

- A única terapia curativa para HPN é o **TMO**
- Considerar **TMO** em pacientes com anemia aplástica severa e presença de clone HPN.
- Considerar em pacientes com HPN e evolução clonal (SMD, leucemia)
- **Latour et al., 2012** - Analisados **211** pacientes entre 1978 e 2007 → Ainda **não** havia disponível o eculizumabe!
- Existem poucos trabalhos sobre o uso de eculizumabe durante o período de TMO para manejo de complicações.

OBRIGADA!!!

