

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Unusual Suspect

Hemoglobinúria Paroxística Noturna: Um Suspeito Invulgar

Mariana Estrela Santos¹ , Raquel Dias Moura¹, Francisca Carmo¹, Paula Ferreira¹, Inês Rueff Rato¹

Abstract:

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare and underdiagnosed acquired hematopoietic stem cell disease, which can be revealed by intravascular hemolysis, thrombosis and secondary bone marrow failure. A delay on diagnosis could be due to a multiplicity of symptoms and clinical presentations, requiring a high clinical suspicion. The authors describe a case of PNH with a variety of clinical presentations, typical and atypical, leading to diagnosis. The increasing awareness of these presentations makes possible a future quickly identification and diagnosis of this rare condition.

Keywords: Hemoglobinuria, Paroxysmal/complications; Hemoglobinuria, Paroxysmal/diagnosis; Hemolysis; Pancytopenia; Thrombosis.

Resumo:

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma condição adquirida, rara e subdiagnosticada, de células hematopoiéticas. Caracteriza-se por hemólise intravascular, predisposição a trombose e insuficiência medular secundária. A clínica variável e a presença de outros achados simultâneos levam muitas vezes a um atraso no diagnóstico, sendo necessário um alto grau de suspeição clínica. Neste sentido os autores relatam um caso de HPN com um amplo espectro clínico de apresentação, manifestando-se tanto com sintomas típicos como atípicos, os quais permitiram chegar ao diagnóstico. Este caso ilustra a dificuldade diagnóstica, ajudando os leitores a estarem atentos a sintomatologia chave para possíveis diagnósticos futuros.

Palavras-chave: Hemoglobinúria Paroxística/complicações; Hemoglobinúria Paroxística/diagnóstico; Hemólise; Pancytopenia; Trombose.

Introdução

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma condição adquirida, rara e subdiagnosticada, de células hematopoiéticas. Caracteriza-se por hemólise crônica

intravascular mediada por complemento, predisposição trombótica, mais frequentemente venosa, e insuficiência medular secundária.¹

Na sua gênese está uma mutação somática no gene ligado ao X, fosfatidilinositol glicano classe A (*PIG-A*), responsável pela síntese de moléculas que ligam as proteínas CD59 e CD55 à membrana do eritrócito, proteínas essas responsáveis por inibição do complemento. Na ausência destas proteínas, os eritrócitos tornam-se vulneráveis à lise pelo complemento.^{1,2}

A HPN é uma patologia com impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. Até há quatro, cinco décadas atrás, a sobrevida a 10 anos era de apenas 50%. Contudo, na última década, foram feitos inúmeros avanços no que ao tratamento diz respeito, destacando-se a introdução do eculizumab que contribuiu para um aumento da sobrevida em mais de 75%.²

A clínica variável e a presença de outros achados simultâneos levam muitas vezes a um atraso no diagnóstico, sendo necessário um alto grau de suspeição clínica.

Caso Clínico

Apresentamos um caso de uma mulher de 62 anos, caucasiana, com 2 filhas, ambas saudáveis. Antecedentes patológicos de hipertensão arterial, diabetes *mellitus* tipo 2 e dislipidemia com bom controlo metabólico. Ainda a destacar antecedentes de gastrite crónica, síndrome depressiva, sequelas de tuberculose pulmonar, tratada no passado, infeção por HPV16 e ainda história de 2 abortos espontâneos no 1º trimestre. Como antecedentes familiares de relevo a destacar irmã com lúpus eritematoso sistémico. Sem antecedentes trombóticos conhecidos na família. Foi observada no Serviço de Urgência por quadro de dor abdominal generalizada, intensidade 9 em 10, astenia, anorexia e hipersudorese noturna com cerca de 3 semanas de evolução. Sem náuseas, vômitos ou febre associados. Negava alterações gastrointestinais ou genitourinárias, nomeadamente acolia ou colúria.

À admissão, objetivada dor abdominal à palpação profunda da região epigástrica e flancos bilateralmente, sem sinais de irritação peritoneal e sem outros achados de relevo. No estudo analítico inicial, a destacar uma anemia (hemoglobina de 8,5 g/dL), com tendência à macrocitose (volume globular médio 103 fL), trombocitopenia (plaquetas 38 000/mm³), elevação da lactato desidrogenase (LDH) 450 U/L e da proteína C reativa (10,9 mg/dL). Sem alterações da enzimologia hepática e coagulação.

¹Serviço de Medicina Interna, Unidade Local de Saúde Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.284>

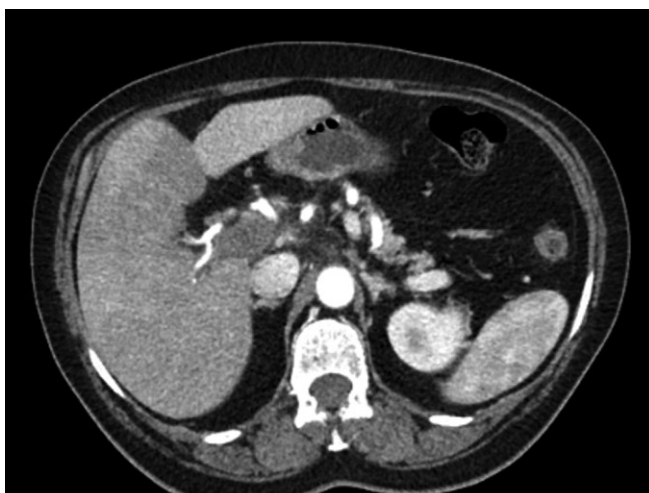


Figura 1: TC abdominal a demonstrar trombose aguda da veia porta.

Efetuiu tomografia computadorizada abdominal e pélvica (TC-AP) que revelou trombo oclusivo agudo da veia porta e ramos intra-hepáticos (Fig. 1) e espessamento da parede da terceira e quarta porções do duodeno e jejuno proximal, associando-se a densificação da gordura regional. Foi internada para tratamento e estudo etiológico dos seguintes problemas: trombose aguda da veia porta, com dor não controlada, e bicitopenia.

Durante o internamento, o estudo etiológico realizado incluiu estudo da cinética do ferro, vitamina B12 e ácido fólico, estudo imunológico, autoimune, genético, metabólico, infeccioso ainda estudo de possíveis causas neoplásicas. Do referido previamente, a destacar déficit de vitamina B12 (161 pg/mL), LDH 3x o limite superior do normal (LSN) e haptoglobina indoseável (<10), com Coombs negativo (Tabela 1).

Tabela 1: Avaliação laboratorial.

Parâmetros	Valores
Hemoglobina (g/dL)	8,5
Volume globular médio (fL)	103
Plaquetas	38 000/mm ³
Lactato desidrogenase (LDH) (U/L)	450
Haptoglobina (mg/dL)	<10
Vitamina B12 (pg/mL)	161
Proteína C reativa (mg/dL)	10,9
Teste direto da antiglobulina (Coombs)	Negativo

Dois sets de hemoculturas (um em aerobiose e outro em anaerobiose) e urocultura negativas, serologias víricas, incluindo vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC), sífilis e citomegalovírus negativas. Eletroforese de proteínas, imunoglobulinas, proteínas do complemento, anticorpo anti-nuclear (ANA), anticorpo

anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), fator reumatóide (FR), anticoagulante lúpico (AL), anti-B2-glicoproteína, anticorpo anti-cardiolipina, estudo pró-trombótico hereditário e JAK2 todos eles negativos/dentro dos valores de referência. Análise sumária de urina sem eritrocitúria ou evidência de hemoglobinúria.

Realizou enteroscopia a revelar 2 úlceras duodenais, distalmente à papila, em área de mucosa normal, com 8 mm e 12 mm, e ainda 1 lesão ulcerada a envolver da circunferência luminal (Fig. 2), as quais foram submetidas a biópsia para bacilo de Koch (BK) e histologia.



Figura 2: Lesão ulcerada a envolver três quartos da circunferência luminal do duodeno.

Ao exame histológico a destacar mucosa duodenal com erosão do epitélio superficial, rarefação glandular, abundante hemorragia do córion (Fig. 3A) e vasos da mucosa e submucosa trombosados e edemaciados, com destruição parcial da parede e permeação por polimorfonucleares (Fig. 3B). Sem achados sugestivos de malignidade (infiltração por carcinoma ou linfoma) e sem critérios morfológicos de doença inflamatória intestinal.

Foi submetida ainda a biópsia da medula óssea que se revelou normocelular (60% / 40% de adipócitos) (Fig. 4A) e com predomínio da série eritróide (Fig. 4), excluindo possibilidade de anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica.

O quadro de anemia foi inicialmente interpretado no contexto do déficit de vitamina B12 existente tendo iniciado correção com cianocobalamina intramuscular. Contudo, após déficit resolvido, verificou-se não só a não resolução da anemia como agravamento da mesma. Por este motivo e evidência de hemólise concomitante (anemia, LDH elevado e haptoglobina indoseável), efetuado estudo dirigido a hemoglobinúria paroxística noturna. A citometria de fluxo de alta sensibilidade revelou a presença de um clone HPN nos neutrófilos (78%), nos monócitos (86%) e nos eritrócitos (9,23% tipo II e 23,22% tipo III).

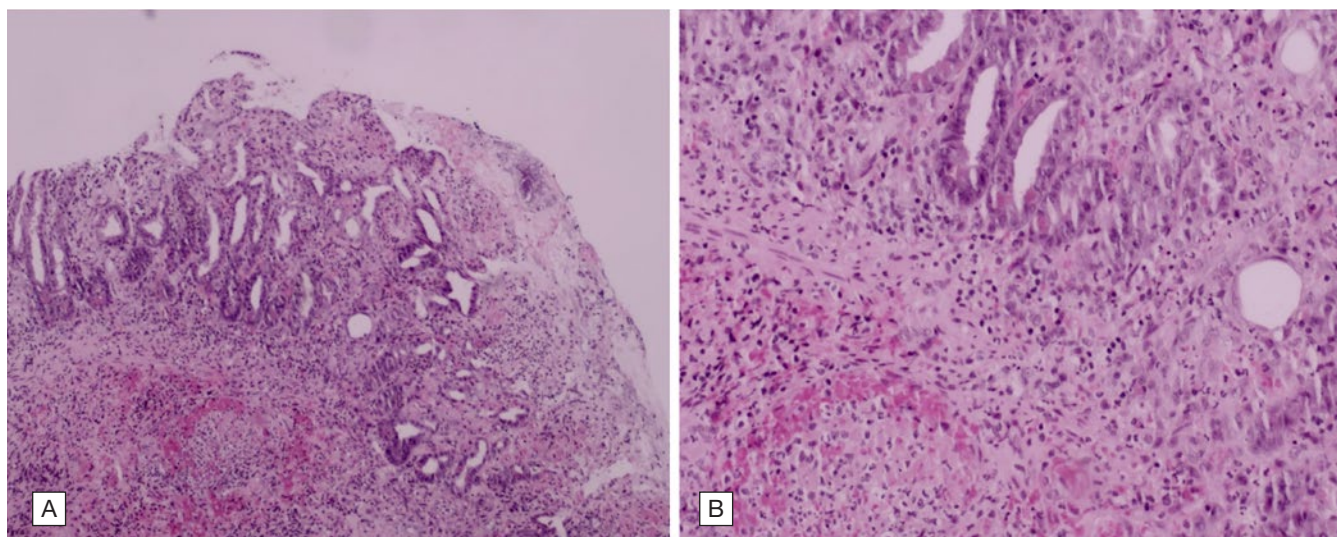


Figura 3: **A)** Mucosa entérica com erosão do epitélio superficial e rarefação glandular de predomínio distal. Abundante hemorragia do córion. **B)** Vasos da mucosa e submucosa trombosados, edemaciados com destruição parcial da parede e com permeação por polimorfonucleares neutrófilos.

Foi assim estabelecido o diagnóstico de HPN tipo II e III e os achados na biópsia duodenal interpretados como isquemia do intestino delgado atribuível à HPN. Para além da anticoagulação iniciada à admissão pelo evento trombótico e reposição de cianocobalamina efetuada no início do quadro, iniciou ainda tratamento com eculizumab, dirigido à HPN, com boa tolerância, melhoria clínica e analítica (nomeadamente resolução da anemia). Atualmente mantém tratamento com eculizumab e seguimento e vigilância em consulta externa de hematologia.

Discussão

A HPN pode apresentar-se sob um vasto leque de manifestações clínicas, sendo a astenia, anorexia e dor abdominal

intensa algumas das mais frequentes. A tríade clássica assenta na hemólise intravascular, grau variável de insuficiência medular secundária (devido à hematopoiese comprometida) e predisposição trombótica.¹⁻³ Os eventos trombóticos, de etiologia multifatorial e relacionados com hemólise intravascular, são a principal causa de morbimortalidade nestes pacientes, ocorrendo em cerca de 40%. Após um primeiro evento trombótico o risco relativo de mortalidade aumenta em cerca de 10 vezes. De entre as complicações trombóticas, a síndrome de Budd-Chiari é a mais comum a nível abdominal. Esta predisposição trombótica predomina a nível da circulação venosa, sendo mais rara a nível arterial, com particular incidência a nível hepático, mesentérico e cerebral.⁴

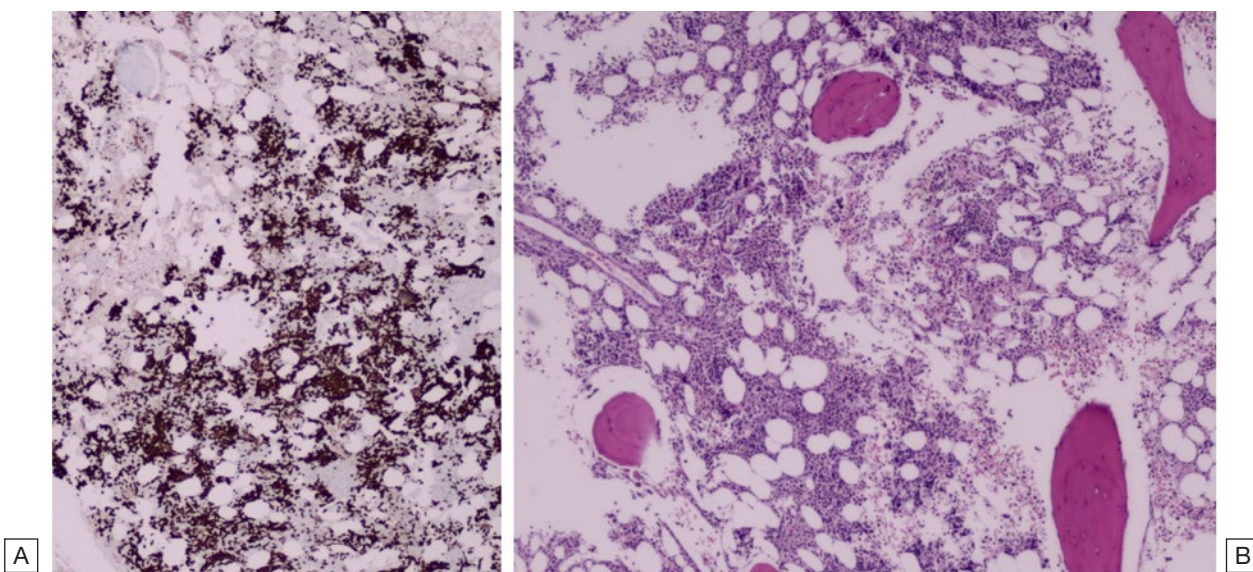


Figura 4: **A)** Imunohistoquímica com predomínio da série eritroide (Hemo A). **B)** Medula óssea normocelular, sem alterações morfológicas significativas.

A isquemia intestinal associada à HPN é um fenômeno raro, em que a sua real incidência é desconhecida, estimando-se rondar os 3% a 8%. Escassos relatos sobre este tema estão descritos na literatura.^{5,6} Neste caso, os autores consideraram as lesões ulceradas duodeno-jejunais como prováveis complicações isquêmicas relacionadas com a HPN, pois foram relatados fenômenos trombóticos abdominais em TC e, à histologia das lesões, de realçar vasos da mucosa e submucosa trombosados, fortalecendo o grau de associação. Outros diagnósticos foram excluídos ou considerados menos prováveis tendo em conta o estudo efetuado, nomeadamente vasculite de pequenos vasos que, embora os achados histopatológicos fossem a favor desta hipótese, testes serológicos negativos e ausência de manifestações extraintestinais, que normalmente acompanham esta patologia, tornam-na improvável. Alguns dos casos de isquemia intestinal associada à HPN descritos na literatura necessitaram de abordagem cirúrgica, devido a enfarte e/ou perfuração, enquanto outros requereram apenas abordagem conservadora com hipocoagulação e rápida resolução das lesões,⁷⁻⁹ sendo este caso um espelho do mesmo.

O diagnóstico definitivo da HPN faz-se através de citometria de fluxo, o *gold-standard*, com avaliação de três linhagens: eritrócitos, granulócitos e monócitos.

O tratamento deve ser individualizado, conforme as particularidades e preferências do doente. O transplante de medula óssea é o único tratamento curativo disponível, porém está associado a altas taxas de morbimortalidade. Outras alternativas terapêuticas incluem a profilaxia trombótica com anticoagulantes ou mesmo hipocoagulação em doentes com eventos trombóticos prévios. Destaca-se ainda o eculizumab, antagonista da proteína do complemento C5, o qual tem demonstrado grande eficácia e segurança na redução da hemólise, melhorando ou até normalizando os níveis de hemoglobina, reduzindo a necessidade transfusional e o risco de futuros eventos trombóticos.¹⁰ O eculizumab é recomendado nos doentes com HPN, não só na presença de hemólise sintomática mas também na prevenção dos eventos trombóticos sendo o grande responsável pelo aumento da sobrevida destes doentes na última década. No caso relatado foi equacionado o transplante de medula óssea, o qual a doente recusou pelos riscos inerentes. Iniciou eculizumab com boa tolerância e resolução do quadro de anemia em poucos meses, sem recorrência de novos eventos trombóticos até à data.

A HPN é uma patologia com uma apresentação clínica variada, muitas vezes inespecífica, levando a um atraso na sua identificação e consequentemente no início de tratamento adequado. É essencial o conhecimento e consciência da existência desta patologia para que o grau de suspeição clínico seja elevado perante achados sugestivos, conduzindo a um início o mais precoce possível de terapêutica dirigida o que possibilita uma mudança na história natural desta rara e potencialmente fatal patologia. ■

Contributorship Statement

MES, RDM, FC, PF, IRR - article preparation, data interpretation, manuscript writing, and approval of the final version.
All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

MES, RDM, FC, PF, IRR - Elaboração do artigo, interpretação dos dados, redação. do manuscrito e aprovação da versão final.
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.
Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.
Patient Consent: Consent for publication was obtained.
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.
Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.
Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.
Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Report 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Report 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding Author/ Autor Correspondente:

Mariana Estrela Santos - mariana.rmses@gmail.com

Unidade Saúde Local Gaia Espinho

R. Conceição Fernandes S/N, 4434-502 Vila Nova de Gaia

Received / Recebido: 14/07/2024

Accepted / Aceite: 11/02/2025

Published online / Publicado online: 2025/07/31

Published / Publicado: 2025/07/31

REFERÊNCIAS

- Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333:1253-8. doi: 10.1056/NEJM199511093331904.
- Socié G, Mary JY, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *French Society of Haematology. Lancet*. 1996;348:573-7. doi: 10.1016/s0140-6736(95)12360-1.
- Valla D, Dhumeaux D, Babany G, Hillon P, Rueff B, Rochant H, et al. Hepatic vein thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A spectrum from asymptomatic occlusion of hepatic venules to fatal Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology*. 1987;93:569-75.

4. Adams T, Fleischer D, Marino G, Rusnock E, Li L. Gastrointestinal involvement in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: first report of electron microscopic findings. *Dig Dis Sci*. 2002;47:58-64. doi: 10.1023/a:1013207318697.
5. Torres J, De Vroey B, Noël MP, Notteghem B, Colombel JF. Recurrent small bowel ischemia in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7:410-4. doi: 10.1038/nrgastro.2010.59.
6. Williamson LM, Johnstone JM, Preston FE. Microvascular thrombosis of the bowel in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J Clin Pathol*. 1987;40:930-1. doi: 10.1136/jcp.40.8.930-c.
7. Quentin V, Dinasquet M, Rioux-Leclercq N, de Lajarte-Thirouard AS, Lotrian D, Lamy T, et al. Hémoglobinurie paroxystique nocturne avec ischémie digestive compliquée de perforation de l'intestin grêle. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27:927-31.
8. Doukas MA, DiLorenzo PE, Mohler DN. Intestinal infarction caused by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 1984;16:75-81. doi: 10.1002/ajh.2830160110.
9. Ramus J, McPherson GA. Recurrent bowel infarction in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *J R Soc Med*. 2003;96:406-7. doi: 10.1177/014107680309600814.
10. Quinquenel A, Maestruggi Q, Lecoq-Lafon C, Régis PL, Delmer A, Servettaz A. Atypical presentation of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated by eculizumab: A case report. *Medicine*. 2017;96:e6403. doi: 10.1097/MD.00000000000006403. Erratum in: *Medicine*. 2017;96:e6706. doi: 10.1097/MD.00000000000006706.