

Diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna em gestante que já cursava com trombocitopenia há 04 anos: Relato de Caso

Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a pregnant woman with thrombocytopenia for 04 years: Case Report

Diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en gestante que ya presentaba trombocitopenia desde hace 04 años: Reporte de Caso

Recebido: 01/08/2022 | Revisado: 10/09/2022 | Aceito: 13/09/2022 | Publicado: 21/09/2022

Maria Theresa Íório Venturi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7818-6824>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: teteventuri@hotmail.com

Gabriel Máximo Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2533-2573>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: gabrielmaximoferreira@gmail.com

Jaqueline Brandão Guerreiro Marotti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6199-2440>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: jaquemarotti.med.hematologia@gmail.com

Resumo

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) constitui uma doença clonal e rara de permuta somática, manifestada por distúrbio das células tronco, com características clínicas de anemia hemolítica, deficiência de medula óssea e tromboembolismo. A doença acomete ambos os sexos, com maior prevalência após os 40 anos e de incidência 1 evento em um milhão de pessoas, doença rara com poucos relatos na literatura, fato observado ainda mais em gestantes. O objetivo deste estudo é relatar o caso de uma paciente jovem, gestante que cursava com trombocitopenia idiopática há 04 anos, sendo diagnosticada como Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) durante a gravidez. As informações foram obtidas por meio de revisão de prontuários, registros de exames complementares, além de revisão de literatura. A Jovem gestante que se apresentou com anemia leve, trombocitopenia persistente e infecção urinária recorrente durante todo o período gestacional, e apesar de diagnosticada com trombocitopenia no terceiro trimestre, teve ainda desfecho gestacional favorável.

Palavras-chave: Hemoglobinúria paroxística; Gravidez; Trombocitopenia.

Abstract

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) is a rare clonal somatic exchange disorder manifested by a stem cell disorder with clinical features of hemolytic anemia, bone marrow deficiency and thromboembolism. The disease affects both sexes, with a higher prevalence after 40 years old and an incidence of 1 event in a million people, an affection that is rare and little reported in the literature, a fact observed even more in pregnant women. The aim of this study is to report the case of a young, pregnant patient who had been suffering from idiopathic thrombocytopenia for 4 years and was diagnosed as Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) during pregnancy. The information was obtained through medical records review, complementary exam records, and literature review. The young pregnant woman presented with mild anemia, persistent thrombocytopenia and recurrent urinary infection throughout the gestational period, and despite being diagnosed with thrombocytopenia in the third trimester, still had a favorable gestational outcome.

Keywords: Paroxysmal Hemoglobinuria; Pregnancy; Thrombocytopenia.

Resumen

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una rara enfermedad de intercambio somático clonal que se manifiesta por un alteración de las células madre con características clínicas de anemia hemolítica, deficiencia de médula ósea y tromboembolismo. La enfermedad afecta a ambos sexos, con mayor prevalencia a partir de los 40 años y con una incidencia de 1 evento en cada millón de personas, acometimiento que es poco frecuente y poco relatado en la literatura, hecho que se observa cada vez más en mujeres embarazadas. El objetivo de este estudio es reportar el

caso de una paciente joven, embarazada, que cursó con trombocitopenia idiopática desde hace 04 años, siendo diagnosticada como Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) durante el embarazo. La información se obtuvo mediante la revisión de las historias clínicas, los registros de exámenes complementarios y la revisión de la literatura. La joven embarazada presentaba anemia leve, trombocitopenia persistente e infección urinaria recurrente durante todo el período gestacional, y a pesar de que se le diagnosticó trombocitopenia en el tercer trimestre, tuvo un resultado gestacional favorable.

Palabras clave: Hemoglobinuria Paroxística; Embarazo; Trombocitopenia.

1. Introdução

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma enfermidade incomum, de permutação somática, expressada por alteração das células tronco (Guibert et al,2009). Essa doença ocorre por uma mutação no gene PIG-A (fosfatidilinositol glicano classe A) que tem como função sintetizar as moléculas responsáveis pela ancoragem das proteínas CD59 e CD55 na película celular do eritrócito, e, quando ausentes, podem causar hemólise (Almeida, 2020). A manifestação clínica mais comum dessa doença, em decorrência dessa mutação, se resume em tromboembolismo venoso, citopenias determinadas por insuficiência medular até aplasia medular e anemia hemolítica, porém, pode apresentar uma diversidade de sintomas, o que dificulta seu diagnóstico e tratamento (Brodsky, 2021; Silva 2020).

A incidência da doença é de aproximadamente 1 evento em 1 milhão de pessoas, cuja diferença entre os sexos é insignificante e com desfecho que se apresenta, em média, entre 40-50 anos (Silva, 2020). O diagnóstico é realizado através da citometria de fluxo com identificação de culturas celulares com marcadores associados à carência da proteína glicosilfosfatidilinositol (GPI), importante para a ancoragem das proteínas do sistema complemento (Villegas et al., 2016).

A hemólise consequente a HPN aumenta o percentual de complicações, dentre elas: trombose na gravidez e no período pós parto (Usuki et al., 2013). Em geral, devido a essa vulnerabilidade do sexo feminino à eventos tromboembólicos, a gravidez evolui como um ciclo de risco ampliado, tanto para mãe quanto para o feto. Relatos históricos apontam que a gravidez para pacientes portadoras da doença era uma hipótese afastada em detrimento, principalmente, da mortalidade materna devido a eventos tromboembólicos, que se aproximou de 20%, e mortalidade fetal em grande parte devido a nascimentos pré-termos (Brodsky, 2021).

A escassez de conhecimento por ser doença rara, por parte dos profissionais de saúde (Fiocruz, 2022) aliada a diversidade de sintomas, resulta em casos com diagnósticos incertos. O tratamento da doença varia de acordo com as manifestações individualizadas, podendo ocorrer a longo prazo até a remissão da doença. Porém na maioria dos casos o tratamento é realizado através da terapia transfusional, sintomáticos, imunossupressores e o definitivo que se resume em transplante de medula óssea (Hillmen, 1995).

2. Metodologia

Trata-se de um estudo prospectivo, de abordagem qualitativa, descritivo do tipo relato de caso que tem como finalidade a história clínica de Hemoglobinúria Paroxística Nocturna diagnosticada durante o período gestacional. O estudo se mostra relevante e pode auxiliar na construção de novos trabalhos relacionados a este tema (Pereira et al., 2018).

A coleta de dados foi realizada apenas pelos pesquisadores através de prontuários médicos e exames complementares disponibilizados pela paciente. O período de coleta foi realizado durante o segundo semestre de 2021.

Iniciou-se a pesquisa somente após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Itajubá conforme parecer número 4.729.867 e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pela paciente, que autorizou a publicação dos dados para fins científicos.

3. Relato de Caso

M.C.S, 30 anos, natural de São Paulo - SP e procedente de Carmo de Minas-MG, gestante de 19 semanas e 6 dias consultou em abril de 2020 para dar seguimento ao acompanhamento pré-natal na cidade de Itajubá com seu médico assistente e migração motivada pela pandemia do COVID 19. Paciente com relato histórico progresso de perda gestacional com 15 semanas e investigação prévia inconclusiva de trombocitopenia desde 2017 e estudo anátomo patológico do fragmento ósseo conclusivo como medula reativa até então na origem. Compareceu com exames de rotina anormais: Hm: 3,06 mm³ (VR:4,0 a 5,4 milh/mm³), Hb: 10.8 g/dL (VR: 11,3 a 16,3 g/dL), Ht: 30% (VR: 35 a 49%) e contagem de plaquetas: 43.300 mm³ (VR: 150.000 a 400.000 mm³), urina 1, no entanto outras provas como leucograma e coagulograma estavam sem alterações. Nesta ocasião foi tratada para infecção do trato urinário com quimioterápico Nitrofurantoína®. Nesta primeira consulta foi orientada a continuar o ácido fólico e sulfato ferroso já iniciados anteriormente pelo seu médico em São Paulo e solicitado triagem morfológica fetal por ultrassonografia e rastreamento de infecções do protocolo para o segundo trimestre e exame de urina controle e hemograma.

Na segunda consulta com obstetra, em maio de 2020, com 23 semanas e 6 dias retorna com exames da rotina pré-natal normais à exceção do hemograma com contagem de plaquetas em queda nesta época: 41.900 mm³ (VR:150.000 a 400.000 mm³). Diante da trombocitemia e anemia macrocítica o obstetra requereu consultoria hematológica.

A primeira consulta hematológica aconteceu com 23 semanas, e nesta consulta se apresentou assintomática e referiu estar usando antibiótico para a infecção do trato urinário. Não referia sangramento e/ou púrpuras ou utilizar qualquer medicação específicas para a anemia ou trombocitopenia e transfusão sanguínea.Quanto aos antecedentes obstétricos referiu perda gestacional anterior a atual gestação e cirúrgico/hospitalar de mamoplastia em 2009 sem intercorrências.

A hematologista revisou a vasta documentação inconclusiva para as citopenias e na série histórica de hemogramas identificou-se: macrocitose sem anemia ou anemia leve macrocítica e índice de anisocitose dentro da normalidade, a contagem de leucócitos e diferencial normais e a trombocitopenia persistente que variou de leve a moderada e desde 2017 e percebeu a progressão para trombocitopenia grave pela contagem de plaquetas trazida na consulta. O estudo anatomopatológico do fragmento de medula óssea de 2018 foi compatível com quadro medular reativo por apresentar 2 nódulos linfóides reativos e na coloração especial para pesquisa de Ferro e Colágeno estes eram ausentes e a pesquisa da Reticulina era normal. O estudo Imunofenotípico para avaliar proliferação de clones linfóides anormais e ou displásicos numa amostra de sangue periférico identificava clones Policlonais de linfócitos B. O cariótipo da medula óssea como o mielograma não identificou anormalidades.

Ao exame físico exibia bom estado geral e aumento do abdome à custa de útero gravídico sem evidência de púrpura, visceromegalias e ou linfonomegalias. Na região do colo havia telangiectasia e cavidade oral Afta como lesão bucal. Nesta consulta foram solicitados: novo hemograma e provas laboratoriais de hemólise como: Desidrogenase láctica, Haptoglobina e Bilirrubinas. Foram solicitados também Ferritina,Dímero D, Proteína C Reativa, Transaminases, Vitamina B12 e urocultura.

Em consulta com o obstetra, 27 semanas e 16 dias, ela apresentou os exames da rotina pré-natal e também os solicitados pela hematologista. Foram normais: TGO: 19U/L (VR 5 a 40 U/L), TGP 21 U/L (VR: 7 a 56 U/L), PCR: 3.7 (VR: até 5.00 mg/Litro), Ferritina: 79,67 ng/ml (VR: 11 a 306 ng/ml), Dímero D: 127 ng/ml (VR: <500 ng/ml), BT: 0,37 mg/dL (VR: < 1,2mg/dL), BI 0,22 mg/dL (VR: <0,8 mg/dL), BD: 0,14 mg/dL (VR: <0,3 mg/dL), Leucócitos dentro do valor de normalidade (registro de prontuário) e anormais: Hm: 2,76mm³(VR:4,0 a 5,4milh/mm³), Hb: 10,2 g/dL (VR: 11,3 a 16,3 g/dL), Ht: 20,6% (VR: 35 a 49%) VCM ?, contagem de Plaquetas: 32.000 mm³ (VR: 150.000-400.000 mm³), urina 1: p.13 h.1, Urocultura Enterococcus fecalis 100.000 colonias. Como conduta foi prescrito Fosfomicina® para novo quadro de ITU e se persistisse em queda os números de plaquetas iniciaria prova terapêutica com Dexametasona®.

Na consulta de retorno ao hematologista, ainda nesse mesmo mês e com 27 semanas e 6 dias de gestação, relatou retorno com o obstetra e as condutas prescritas por ele. A anamnese e exame físico foram identificadas sangramento gengival ocasional, raras petéquias em membros inferiores, intensificação a anemia macrocítica: Hb: 9.7 g/dL (VR: 11.3 a 16.3 g/dL), VCM: 105.9 u3 (VR: 80 a 98u3), RDW: 14.4% (VR:11 a 14.6%) e queda na contagem de plaquetas: 28.000 mm³ (VR: 150.000 a 400.000 mm³), e a provas de hemólise no limite inferior como a Haptoglobina 50 mg/dl (40 a 280 mg/dl) e a dosagem de Vitamina B12 normal. Diante do exposto, foi solicitado para a paciente realizar o estudo imunofenotípico de sangue periférico por Citometria de Fluxo com anticorpos monoclonais para identificar clones de Hemoglobinúria Paroxística Noturna, além de novo hemograma, Reticulócito proteína c reativa, e a prova de COOMBS Direto para a próxima consulta.

Em 07/07/2021 a paciente estava com 30 semanas de gestação, o resultado da contagem de plaquetas era de 26.000 mm³ (VR: 150.000 a 400.000 mm³), prova de COOMBS Direto negativa, e sua unica prova de hemólise anormal, o Reticulócitos de 4,3% (VR: 0,5 a 2,0 %); 114.000 (VR: 25.000 a 85.000) enquanto a Desidrogenase láctica de 197 U/L (VR: mulheres adultas 135 a 214 U/L) e Proteína c reativa de 5,6mg/L (VR: até 5,0 mg/L). Ao exame físico a paciente estava em bom estado geral e sem púrpuras. A avaliação da imunofenotipagem evidenciou a presença de clones com fenótipo de HPN nos eritrócitos, monócitos e neutrófilos. Na população eritróide foram detectadas 1,4% de células com fenótipo HPN (clone tipo II + tipo III) e relatou melhora do quadro de ITU. Diante desta anormalidade, foi necessário fazer uma última consulta conjunta além de solicitar exame de contagem de plaquetas.

Em última consulta, conjunta, em julho 2020, com 31 semanas e 06 dias, foi apresentado exame de plaquetas evidenciado contagem de 29.000 mm³ (VR: 150.000 a 400.000 mm³) e discutida a gravidade de estar nesses níveis de trombocitopenia e permanece com esses níveis no peri parto teria necessidade de transfusão de plaquetas e usar conjuntamente com a corticoterapia. O terceiro episódio de infecção urinária foi tratada com Cefalexina® durante 07 dias, além da prescrição de Decadron® 6mg 12/12h por 04 dias para amadurecimento pulmonar do feto, solicitado urocultura e contagem de plaquetas de controle. Tanto o obstetra quanto a hematologista recomendaram à gestante a procurar o centro de referência em hematologia em São Paulo e após o contato prévio ela concordou frente ao diagnóstico etiológico de HPN, pela dificuldade de condução do procedimento hemoterápico e a pronta disponibilidade de plaquetas por aferese na cidade de origem.

A paciente relatou que teve parto normal necessitando de transfusão de plaquetas no peri e pós-parto sem outras complicações, e, após um mês, realizou um novo estudo medular, apresentando, desta vez, resultado conclusivo para Aplasia Medular, fato que foi informado pela médica Hematologista do centro de referência na cidade de São Paulo, e enviou o último hemograma realizado após parto que não evidenciou anemia e a contagem de plaquetas era de 89.000 mm³ (VR: 150.000 a 400.000 mm³), e relatou nascimento e bom desenvolvimento do concepto até então.

4. Discussão

Este estudo apresentou o relato de caso sobre Hemoglobinúria Paroxística Noturna diagnosticada na 30ª semana de gestação de uma paciente que já cursava com trombocitopenia há 04 anos, sem diagnóstico.

Hemoglobinúria Paroxística Noturna é considerado uma desordem hematológica rara, progressiva, caracterizada por uma anormalidade adquirida das membranas de glóbulos vermelhos (Stratton, 2009) que pode resultar em hemólise intravascular, anemia, trombocitopenia além de trombose venosa. A característica clínica mais evidente é a hemólise crônica localizada no sistema intravascular, fazendo com o que a hemoglobina livre seja excretada pelos rins através do plasma sanguíneo, evoluindo a um quadro de hemoglobinúria que, quando persistente, desencadeia lesões renais acompanhadas de uma tendência mais exacerbada de infecções do trato urinário recorrentes. (Szlendak, 2022). Fato que se faz de extrema importância no contexto de elucidação do caso clínico da paciente do presente trabalho tendo em vista apresentar infecção do

trato urinário recorrente. Sua prevalência é de aproximadamente de 1-10 por milhão de habitantes (Higgins, 2009) e seu diagnóstico pode ser possível em pacientes de todas as idades, apesar de ter maior incidência após os 30 anos (Hillmen et al, 2013). Como neste caso, em que a paciente cursou com quadro de trombocitopenia e anemia microcítica aos 30 anos de idade.

A desordem característica da HPN surge a partir de uma mutação somática de um único gene, conhecido como fosfatidilinositol glicano classe A (pig A), que acaba interrompendo a síntese da molécula GPI responsável pela ancoragem de diversas proteínas nas membranas celulares com funções específicas. A redução ou inexistência de duas dessas proteínas, CD55 e CD59, tornam as células sensíveis à lise imediata pelo complemento. Vale ressaltar que todas as linhagens celulares são susceptíveis, entretanto, as hemácias são mais sensíveis a hemólise intravascular e essa foi a principal manifestação da gestante além da trombocitopenia. Os pacientes são anêmicos com eritrócitos microcíticos, ou seja, com volume corpuscular médio maior que o normal, mas podem evoluir também com hipocromia e microcitose, se caso apresentasse ferropenia, fato que não coincide com o quadro da paciente já mencionado, devido a suplementação de ferro e ácido fólico desde o início da gestação, pois na HPN há insuficiência de ferro consequente a hemólise intravascular.

A ativação do complemento nessa doença se expressa na forma de hemólise crônica que tem como consequência a liberação de hemoglobina livre e depleção subsequente de óxido nítrico, fato que leva a oclusão de vasos e ativação plaquetária. Diante disso, o paciente apresenta as manifestações frequentes da HPN como: fadiga, adinamia, dor abdominal recorrente, dor torácica, dispneia, disfagia e hipertensão pulmonar. Além disso, há necessidade de maior vigilância quanto ao risco aumentado de manifestações como a insuficiência renal devido a depósito de ferro nos rins e de eventos tromboembólicos, que estariam relacionados ao maior contingente de clones de granulócitos comprometido, que aumentam a chance de ocorrência em 62x em portadores de HPN (Hillmen et al., 2013). A gestante em questão apresentou somente 3% de clones de neutrófilos comprometidos e menos de 2% do comprometimento dos clones de eritrócitos, possivelmente justifique ela cursar com anemia leve e/ou macrocitose e não referia sintomas sistêmicos e trombose.

Uma classificação proposta pelo International PNH InterestGroup divide a doença em três formas de manifestações: 1- apresentação clássica da doença: pacientes com hemólise intravascular, constituindo uma clínica evidente, expressa por altas concentrações de desidrogenase sérica e bilirrubina indireta, baixas de haptoglobina sérica e presença de reticulocitose. Entretanto, sem demais anormalidades na medula óssea. 2- HPN secundária a outro acometimento na medula óssea: a demonstração dessa categoria se resume com clínica e exames laboratoriais compatíveis com hemólise, mas, junto a isso, os pacientes possuem ou já possuíram algum acometimento definido na medula óssea. Frente a isso, temos como possíveis doenças associadas: síndrome mielodisplásica (SMD), anemia aplásica ou alguma mielopatia, como por exemplo a mielofibrose. A diferenciação entre tais patologias é realizada através da análise da medula óssea e da citogenética. 3- HPN subclínica: não há evidências de hemólise em exames clínicos e laboratoriais, caracterizando, então, uma manifestação subclínica. Frequentemente está associada a anemia refratária-SMD e anemia aplásica, ambas síndromes de falência medular (Brodsky, 2014; Parker et al., 2005). No caso apresentado, a gestante não se enquadra em nenhuma das formas de manifestações já citadas anteriormente devido a Haptoglobina no limite inferior acompanhada de reticulocitose, macrocitose, índices de Vitamina B12 e ácido fólico dentro dos padrões de normalidade, além de apresentar anemia flutuante com as provas de desidrogenase láctica e bilirrubinas normais. Foi revisada a vasta documentação apresentada e inconclusiva, em que constava o estudo medular, o anatomopatológico e o citogenético. A imunofenotipagem com painel proliferativo de linfócitos de amostra obtida no ano de 2018 foi de suma importância para afastar patologias medulares primárias, como: mielofibrose, mielodisplasia e anemia aplásica, tendo como conclusão medula reativa. Tal fato se caracteriza por ser normonuclear, apresentar 2 folículos linfóides às custas de clones policlonais de linfócitos B. Diante disso, a evolução clínica da trombocitopenia, o agravamento da anemia durante o processo gestacional, acompanhadas das infecções urinárias de repetição

e a macrocitose constituem uma hipótese de HPN. Além disso, os poucos clones anormais na população de neutrófilos, monócitos e eritrócitos justificam a evolução da clínica da paciente em questão com ausência de trombose e sintomas de insuficiência renal.

No contexto da gestação e do puerpério, temos a anemia como o acometimento hematológico mais frequente, sendo a principal causa a deficiência de ferro. Fato desencadeado pelos aumentos dos níveis de consumo durante o período citado (Vinogradova et al., 2014). A HPN acometendo gestantes constitui uma necessidade ainda mais relevante de suplementar ácido fólico e ferro em detrimento à hemólise intravascular (Brodsky, 2009). Esta doença aumenta as chances de complicações materno-fetais, originando uma maior mortalidade com taxa variando em torno de 10% (Guibert et al., 2009). As mais conhecidas associações são: fetos pequenos para a idade gestacional, prematuridade, morte fetal, pré-eclâmpsia e eclâmpsia, HELLP, hemólise, infecções, citopenias e trombose (Fassett, 2021; Kelly et al., 2014). Os eventos tromboembólicos assumem o papel de destaque como a principal complicação para esse contexto, sendo mais evidenciado no período pós-parto e em mulheres jovens. São responsáveis por grande parte das mortes que possuem relação com a HPN, chegando em torno de 50% (Guibert et al., 2009).

A causa mais frequente de trombocitopenia em uma gestação é a trombocitopenia gestacional, cursando com um quadro assintomático, apresentação preferencial no terceiro trimestre e com uma contagem plaquetária acima de 100 mil em quase todos os casos. Tal doença é decorrente da fisiologia gestacional e não apresenta riscos para mãe ou para o feto.

Demais patologias que relacionam gestação com plaquetopenia, frequentemente, apresentam contagem de plaquetas inferior a 100 mil e se resumem em esteatose na gravidez, síndrome HELLP, pré-eclâmpsia e coagulação intravascular disseminada. Além disso, condições não relacionadas com o processo de gravidez possuem potencial para desencadear o quadro. Destacam-se HIV, infecções, trombocitopenia autoimune, hepatites e mielodisplasia. Diante de tais fatos, pacientes com plaquetopenia inferior a 100 mil devem ser encaminhadas ao pré-natal de alto risco para pesquisa de etiologia que diverge de trombocitopenia gestacional. (TelessaúdeRS, 2019; Montenegro, 2018).

Por se tratar de uma doença rara, seu diagnóstico é realizado através da exclusão de outras causas de hemólise, isso se dá através de métodos que apresentam baixa especificidade e sensibilidade ao diagnóstico de HPN, como o Coombs direto, realizado na 30ª semana pela paciente com resultado negativo. Entretanto, a acurácia do diagnóstico dos pacientes é de suma importância devido a gravidade e raridade da doença, além de possíveis efeitos associados aos tratamentos (Conitec, 2021). A análise da citometria de fluxo – considerada padrão ouro para o diagnóstico de HPN – é utilizada com anticorpos monoclonais que tem como alvo as células sanguíneas deficientes em GPI-AP e proteínas não ligadas ao GPI. Outros critérios também são necessários para determinar a subcategoria da doença, como análise da medula óssea e parâmetros hemolíticos (Parker, 2005).

Analizamos que na literatura, o uso de anticoagulantes durante a gravidez, especialmente na prevenção de tromboembolismo, não pode ser determinado devido às divergências apresentadas em estudos, no entanto, existem algumas indicações quando o tamanho do clone ser maior que 50% (Al-Dosari, 2021) por aumentar as chances de trombose. Em nosso caso, a paciente não recebeu a anticoagulação no peri e pós-parto devido a apresentar risco elevado de hemorragias e contagem de plaquetas inferior a 50 mil durante todo período gestacional, apresentando número pequeno de clones da HPN (1,4%). A depender da apresentação da doença é escolhida a terapia indicada. Atualmente, os inibidores de C5, como por exemplo, o eculizumabe, é a terapia de escolha na forma clássica de HPN, porém não demonstra benefícios nos casos de HPN com anemia aplásica na ausência de hemólise ou trombose (Szlendak, 2022), como é o caso da nossa paciente.

4. Conclusão

Atualmente, o diagnóstico e tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna é complexo. O diagnóstico é obtido

através da citometria de fluxo após exclusão de outras causas mais comuns de trombocitopenia. É preciso um diagnóstico correto e urgente devido à evolução imprevisível da doença e o alto risco que ameaça a segurança dos pacientes acometidos, podendo até mesmo ser fatal, principalmente quando associado ao quadro de gestação. O tratamento pode variar de acordo com as manifestações do paciente, porém o transplante de medula óssea é a única possibilidade de cura. Tendo em vista a clínica diversa, a escassez de relatos na literatura, as limitações na gestão de cuidados de uma doença rara, a trombocitopenia grave apresentada pela paciente, somado a gravidade dessa doença com a gestação, este estudo se faz evidente pelo fato de apresentar desfecho favorável no diagnóstico gestacional tardio de HPN associado a aplasia medular durante a pandemia da COVID-19. Para trabalhos futuros é de suma importância sugerir um estudo longitudinal avaliando a trombocitopenia nas populações de risco, principalmente nas gestantes, e, também, enfatizar cada vez mais o tratamento, podendo ter a oportunidade de ofertar uma qualidade de vida adequada e um desfecho favorável com conforto a todos os pacientes.

Referências

- Almeida, D. R., Cichota, L. M., Bottega, L. M., Silva, L. V. P. (2020). Hemoglobinúria Paroxística noturna: relato de caso clínico com pancitopenia. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42(S2), 7-8. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.013>
- Al-Dosari, Y. M., Al-Zahrani, H., Al-Mohareb, F., & Hashmi, S. (2021). Pregnancy with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Series with Review of the literature. *Saudi journal of medicine & medical sciences*, 9(2), 178–189. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_4_20.
- Brodsky, R. A. (2009). How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 113(26), 6522-6527. doi: 10.1182/blood-2009-03-195966.
- Brodsky, R. A. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 124, 2804-2811. doi: 10.1182/blood-2014-02-522128
- Brodsky, R. A. (2021). How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 137(10), 1304-1309. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003812>.
- Conitec. (2021). Relatório para Sociedade – Citometria de fluxo para diagnóstico de hemoglobinúria Paroxística Noturna. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2019/sociedade/resoc173_citometria_hpn_final.pdf.
- Fassett, M. J., Lopez, A. L. H. (2021). Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy with eculizumab: A case report. *Case Rep Womens Health*, 30, Article e00294. doi: 10.1016/j.crwh.2021.e00294.
- Fiocruz. (2022). Artigo aborda as características e os desafios das doenças raras. <https://portal.fiocruz.br/noticia/artigo-aborda-caracteristicas-e-os-desafios-das-doencas-raras>.
- Guibert, S., Peffault de Latour, R., Varoqueaux, N., Labussiere, H., Rio, H., Jaulmes, D., Eveillard, J. R., Dulucq, S., Stoppa, A. M., Bouscary, D., Girodon, F., Bonnotte, B., Socié, G., Lamy, T. (2009). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria And Pregnancy: the french experience. *Blood*, 144 (22), 1984. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.1984.1984>.
- Higgins, S. P., McMahon, L. P., Brennecke, S.P.(2009). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy – not to be confused with pre- eclampsia or HELLP syndrome. Case report and literature review. *J of Obstetrics and Gynaecology*, 47, 83-85. <https://doi.org/10.1080/01443610310001627155>.
- Hillmen, P., Lewis, S. M., Bessler, M., Luzzatto, L., Dacie, J. V. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. (1995). *N Engl J Med*, 333, 1252-1258. DOI: 10.1056/NEJM199511093331904.
- Hillmen, P., Muus, P., Roth, A., Elebute, M. O., Risitano, A. M., Schrezenmeier, H., Szer, J., Browne, P., Maciejewski, J. P., Schubert, J., Urbano-Ispizua, A., de Castro, C., Socié, G., & Brodsky, R. A. (2013). Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British journal of haematology*, 162, 62-73. doi: 10.1111/bjh.12347.
- Kelly, R. J., Hochsmann, B., Kulasekararaj, A., Guilbert, S., Roth, A., Weitz, I. C., Armstrong, E., Hill, A., Risitano, A. M., Patriquin C. J., Terriou, L., Muss, P., Turner, M. P., Schrezenmeier, H. Szar, J., LatouR, R. P. (2014). Eculizumab Treatment Improves Outcomes of Pregnancy in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*, 124 (21), 4393. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4393.4393>.
- Montenegro, C. A. B., Pritsivelis, C., Resende-Filho, J. (2018). Trombocitopenia na gravidez. *Femina*, 46(3), 190-196. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050120/femina-2018-463-190-196.pdf#:~:text=A%20trombocitopenia%20na%20mulher%20gr%C3%A1vida,7%2D12%25%20das%20gesta%C3%A7%C3%B5es>.
- Parker, C., Omine, M., Richards, S., Nishimura, J., Bessler, M., Ware, R., Hillmen, P., Luzzatto, L., Young, N., Kinoshita, T., Rosse, W., Socié, G. (2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinúria. *Blood*, 106, 3699-3709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717.
- Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://www.ufsm.br/app/uploads/sites/358/2019/02/Metodologia-da-Pesquisa-Cientifica_final.pdf
- Silva, F. L., Reis, E. J., Moreira, M. E. S., Ries, P. K., Moraes, M., Goedert, G. (2020). Hemoglobinúria paroxística noturna – relato de caso em pediatria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 42(S2), 313-314. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.521>.

- Stratton, J., Bonnar, J., Turner, M. J. (2009). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy. *J of Obstetrics and Gynaecology*, 13, 254-255. <https://doi.org/10.3109/01443619309151854>.
- Szlendak, U., Budziszewska, B., Spychalska, J., Drozd-Sokolowka, J., Patkowska, E., Nowak, j. (2022). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med*, 132(6), 16271. doi:10.20452/pamw.16271
- TelessaúdeRS. (2019). Quais são as causas de trombocitopenia na gestação e qual a conduta recomendada?. <https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/quais-sao-as-causas-de-trombocitopenia-na-gestacao-e-qual-conduta-recomendada/>.
- Usuki, K., Urabe, A., Kawaguchi, T., Miyasaka, N., Miura, O., Morishita, E., Arima, N., Morita, Y., Nishiwaki, K., Ninomiya, H., Gotoh, A., Imashuku, S., Shichishima, T., Nishimura, J., Kanakura, Y. (2013). Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of 10 cases from the working group on pregnancy of The Japan PNH StudyGroup. *Blood*, 122(21), 2480. <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.2480.2480>.
- Villegas, A., Arrizabalaga, B., Bonanad, S., Colado, E., Gaya, A., González, A., Jarque, I., Nunez, R., Ojeda, E., Orfao, A., Ribera, J. M., Vicente, V., Urbano-Ispizua, A. (2016). Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Clínica*, 146(6), 278.e1-278.e7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.12.012>.
- Vinogradova, M. A., Fedorova, T. A., Strelnikova, E. V., Rogachevsky, O., Shmalov, R. G., Polushkina, E. S. (2014). Anemia during the Pregnancy: The Management and outcomes depending on the Etiology. *Blood*, 124(21), 4830. <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.4830.4830>.