

# Hemoglobinuria paroxistică nocturnă



Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o afecțiune hematologică rară în care celulele roșii se distrug prematur. Celulele stem hematopoietice (celule roșii, celule albe și trombocite) sunt produse de măduva osoasă hematogenă, prezentă predominant în oasele late ale corpului. La pacienții cu HPN, unele celule hematopoietice sunt defecte și în consecință produc celule sanguine defecte. Celulele roșii defecte sunt extrem de susceptibile la distrugerea prematură de către o anumită parte a sistemului imunitar al unei persoane, numită sistem complement.

În timpul episoadelor bolii, hematiile sunt distruse prematur (hemoliză). Distrugerea celulelor roșii (hemoliză) poate produce episodic eliminarea de hemoglobină în urină (hemoglobinurie). Hemoglobina este pigmentul roșu, bogat în fier, care conține oxigen din sânge. Persoanele afectate pot prezenta o colorație a urinei în roșu-închis, din cauza prezenței hemoglobinei (hemoglobinurie). În majoritatea cazurilor, hemoglobinuria este prezentă în special dimineața, după eliminarea urinei acumulate de-a lungul nopții. S-a observat că la persoanele cu HPN, hemoliza este un proces constant (adică nu apare numai noaptea). Hemoglobina din urină poate să nu fie întotdeauna vizibilă. De asemenea, persoanele cu HPN pot dezvolta cheaguri de sânge, care pot pune viața în pericol (tromboze). Persoanele afectate au un anumit grad de disfuncție a măduvei osoase, iar aceasta poate conduce la niveluri scăzute de celule roșii, albe și trombocite (pancitopenie).

Simptomele specifice ale HPN variază foarte mult de la o persoană la alta. HPN a fost raportat pentru prima dată în literatura medicală în a doua jumătate a secolului al XIX-lea. Tulburarea a fost numită hemoglobinurie paroxistică nocturnă din cauza credinței greșite că hemoliza și hemoglobinuria ulterioară au avut loc numai în episoade intermitente (paroxistic) și cu o frecvență mai mare în timpul nopții (nocturne). Cu toate acestea, în timp ce hemoglobinuria poate apărea paroxistic, hemoliza este un proces cvasipermanent atât în timpul zilei, cât și noaptea.

# Hemoglobinuria paroxistică nocturnă



## Semne & Simptome

Simptomele HPN apar din cauza producției de celule sanguine deficitare și pentru că măduva osoasă nu produce suficiente celule sanguine. Simptomele specifice și progresia afecțiunii variază foarte mult de la o persoană la alta.

Unele persoane pot avea simptome ușoare care rămân stabile timp de mulți ani, altele pot avea simptome grave care pot progresa rapid provocând complicații care pun viața în pericol. Distrugerea prematură a celulelor roșii din sânge (hemoliză) este descoperirea clinică primară asociată cu HPN.

Hemoliza produce eliberarea de hemoglobină în urină, deși multe persoane cu hemoliză nu au hemoglobină vizibilă în urină. Când apare hemoliza, peretele exterior al unei celule roșii din sânge (membrana) se descompune (liza) eliberând hemoglobina. Hemoglobina este eliminată din organism în urină, rezultând urina de culoare închisă sau de culoare sanguină (hemoglobinurie) caracteristică acestei tulburări. Distrugerea prematură a celulelor roșii din sânge poate duce la un nivel scăzut de celule roșii circulante în sânge (anemie hemolitică), care este agravată de disfuncția măduvei osoase.

Hemoliza ușoară, inclusiv anemia secundară, poate provoca oboseală, bătăi rapide ale inimii, dureri de cap, dureri în piept și dificultăți de respirație atunci când faceți exerciții fizice sau efort.

Dacă hemoliza este severă, pot apărea simptome ca oboseală invalidantă, dificultăți la înghițire (disfagie) și contractii dureroase abdominale, esofagiene (spasmele esofagiene). La bărbați, poate provoca disfuncție erectilă și chiar impotență. Hemoliza cronică poate duce, de asemenea, la dezvoltarea cheagurilor de sânge (tromboze), iar unele persoane afectate pot face boli renale acute și cronice.

Multe persoane cu HPN pot avea în același timp o altă afecțiune, anemie aplastică dobândită și/sau sindrom mielodisplazic. Deși relația exactă dintre aceste tulburări este necunoscută, cercetătorii cred că HPN apare ca urmare a unei insuficiențe a măduvei osoase de cauză autoimună, care poate duce la apariția anemiei aplastice dobândite și a unor cazuri de mielodisplazie. În cazuri rare, HPN poate prezenta un risc crescut de a dezvolta leucemie acută.

# Hemoglobinuria paroxistică nocturnă



## Cauze

Doi factori sunt necesari pentru dezvoltarea HPN:

- O mutație somatică dobândită a genei PIGA, care afectează una sau mai multe celule stem hematopoietice care creează celule sanguine “HPN” deficitare maturate.
- Un proces care duce la înmulțirea și răspândirea acestor celule stem deficitare maturate.

Cel mai probabil, HPN apare ca urmare a insuficienței măduvei osoase de cauză autoimună, așa cum se întâmplă în majoritatea cazurilor de anemie aplastică dobândită.

Cercetătorii cred că celulele stem HPN deficitare maturate supraviețuiesc atacului sistemului imunitar și se înmulțesc, în timp ce celulele stem sănătoase sunt distruse, ducând la dezvoltarea HPN. Motivul pentru care celulele deficitare maturate supraviețuiesc în timp ce celulele sănătoase sunt distruse nu este încă înțeles, dar pare să se datoreze proprietăților celulei HPN care oferă un avantaj de supraviețuire în stabilirea atacului mediat imunitar asupra măduvei osoase.

Mutația genei PIGA este o mutație somatică, ceea ce înseamnă că apare după concepție; nu este moștenită și nu este transmisă copiilor. Această mutație are loc la întâmplare, fără niciun motiv aparent (sporadic). În HPN, această mutație apare într-o singură celulă stem hematopoietică (tulburare clonală), care apoi se înmulțește și se extinde. Motivul pentru care celulele HPN se extind și se înmulțesc nu este pe deplin înțeles, cercetătorii cred că alți factori, cum ar fi mutații genetice secundare sau factori imuni, pot fi necesari pentru ca celulele HPN să se extindă și să se înmulțească.

Sistemul complement este un grup complex de proteine care lucrează împreună pentru a lupta împotriva infecțiilor, bacteriilor, virusilor și altor substanțe din organism. Acestea acționează împreună cu celule albe din sânge pentru a distruge materialul străin din organism.

La persoanele cu HPN, sistemul complement distruge în mod eronat celulele sanguine “HPN” din cauza lipsei de proteine ancorate GPI care protejează în mod normal celulele sanguine de activitatea sistemului complementului.

# Hemoglobinuria paroxistică nocturnă



## Persoanele afectate

HPN afectează bărbații și femeile în mod egal, deși unele studii arată că procentul femeilor este ușor mai mare. Prevalența este estimată a fi între 0,5-1,5 la un milion de persoane în populația generală. Tulburarea a fost descrisă la persoane de etnii diferite și a fost identificată în toate zonele lumii. Afecțiunea poate apărea cu o frecvență mai mare la persoanele din Asia de Sud-Est sau Orientul Îndepărtat care prezintă rate mai mari de anemie aplastică. Tulburarea poate afecta orice grupă de vârstă. Vârsta medie la diagnostic este de 30 ani.

În mod normal, celulele roșii din sânge au o durată de viață de aproximativ 120 de zile. La o persoană afectată de hemoglobinurie paroxistică rece, celulele roșii din sânge sunt distruse prematur și brusc de un proces mediat de anticorpi la expunerea la temperaturi de 10 până la 15 grade Celsius și mai mici.

## Diagnostic

Un diagnostic de HPN poate fi suspectat la persoanele care au simptome de hemoliză intravasculară (de exemplu, hemoglobinurie, concentrație serică anormal de mare de lactat dehidrogenază) fără o cauză cunoscută.

Un diagnostic poate fi pus pe baza unei evaluări clinice amănunțite, a unui istoric detaliat al pacientului și a unei varietăți de teste de specialitate.

Principalul test de diagnostic pentru persoanele cu HPN suspectat este imunofenotiparea prin citometrie în flux, un test de sânge care poate identifica celulele HPN (celule sanguine cărora le lipsesc proteine ancorate GPI).

# Hemoglobinuria paroxistică nocturnă



## Tratament - Terapii standard

Tratamentul hemoglobinuriei paroxistice nocturne se face în funcție de cât de grave sunt simptomele fiecărui pacient.

Transfuziile de sânge pot fi necesare pentru echilibrarea anemiei, fiind de regulă un tratament frecvent utilizat în compensarea consecințelor bolii.

Medicamentele care blochează complementul la nivelul C5 sau C3 responsabile de distrugerea celulelor roșii sunt considerate terapiile specifice ale acestei boli.

Aceste medicamente cresc riscul de infecții meningococice. Prin urmare, pacienții trebuie vaccinați cu un vaccin meningococic cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea tratamentului. Dacă se utilizează inhibitor C3, se vaccinează suplimentar împotriva Escherichia coli și Pneumococ.

Alte tratamente care vizează inhibiția complementului la alte niveluri sunt în curs de dezvoltare și verificare în prezent, în studii clinice.

Tratamentul suplimentar pentru HPN este simptomatic, de susținere și variază în funcție de vârsta pacientului, starea generală de sănătate, prezența tulburărilor asociate, severitatea HPN și gradul de insuficiență a măduvei osoase.

Unele persoane cu HPN primesc suplimente de acid folic - cantitatea de acid folic trebuie să fie adecvată atunci când măduva osoasă încearcă să compenseze anemia hemolitică a HPN prin creșterea producției de celule roșii (eritropoieză) în măduva osoasă. Fierul suplimentar trebuie administrat persoanelor cu deficit de fier, care poate apărea din cauza distrugerii celulelor roșii din sânge și a pierderii acestuia în urină.

Poate fi prescrisă administrarea de medicamente care blochează formarea cheagurilor de sânge (terapia anticoagulare). Unele persoane pot primi terapie anticoagulantă pe termen lung. Utilizarea anticoagulantelor trebuie gestionată strict din cauza riscului de sângerare excesivă din cauza numărului scăzut de trombocite la unele persoane.

# Hemoglobinuria paroxistică nocturnă



Singura terapie curativă pentru persoanele cu HPN este transplantul de măduvă osoasă. Cu toate acestea, din cauza riscurilor, această terapie este rezervată în cazul persoanelor cu complicații grave, cum ar fi insuficiența severă a măduvei osoase. În timpul unui transplant alogen de celule stem hematopoietice, măduva osoasă a unei persoane este distrusă prin tratamentul de condiționare și înlocuită cu măduvă sănătoasă obținută de la un donator. Măduva donatorului este transplantată intravenos în organism și începe să producă noi celule sanguine. Cea mai bună potrivire pentru un transplant de măduvă osoasă este un frate cu un tip HLA identic. La pacienții fără donatori înrudiți, este necesară o căutare a unui donator neînruit, compatibil. Transplantul de măduvă osoasă poate vindeca disfuncțiile măduvei osoase și poate elimina celulele stem HPN defecte, însă rămâne riscul de recădere.

## Referințe

<https://rarediseases.org/rare-diseases/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria/?filter=ovr-ds-resources>

Acesta este un material educațional și nu înlocuiește consultația medicală. Dacă aveți unul dintre simptomele prezentate mai sus sau dacă suferiți de HPN, vă recomandăm să consultați medicul de familie sau un medic hematolog.

### A.P.A.A. - Asociația Pacienților cu Afecțiuni Autoimune

#### Adresă

Str. Ioniță Cegan nr. 3, Bl. P27, Parter, Ap. 1, Sector 5, București

#### Telefon

+40 314 315 218 Secretariat A.P.A.A.

+40 737 902 953 Secretariat A.P.A.A.

+40 771 102 818 Consiliere pacienti Boli Inflamatorii Intestinale

+40 722 851 689 Consiliere pacienti Celiachie

#### E-mail

office@apaa.ro