**DESAFIOS DA ABORDAGEM DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA EM PACIENTE PORTADORA DE DOENÇA DE CROHN: RELATO DE CASO**

Costa, Helson Lino Leite de Souza1

Avelar, Vinícius Miras 2

Silva, Felipe Dutra3

Pereira, Giselle Leite Bastos4

Passos, Henrique Antonio Sayão5

Zaidan, Daniel Henrique Baracho6

França, Lorrany Campos de Azevedo7

Borges, Vivian Fernandes Alves8

Lins, Matheus Manoel Diogo9

Fernandes, Raphaello Pinto Ascoli10

**RESUMO**

Na prática médica, o controle de doenças crônicas como a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) e a Doença de Crohn (DC) desafia o profissional no que se refere ao acompanhamento e terapêutica. A Hemoglobinúria Paroxística Noturna se define como uma doença hematológica crônica, rara, de difíceis diagnósticos e manejo, com alto potencial de mobridade e mortalidade. Caracteriza-se por anemia hemolítica, trombocitopenia e com associação às Aplasias e Síndromes Mielodisplásicas. O cerne dos processos dessa doença provém de ativação constante do sistema Complemento e ataque persistente às hemácias; agentes anticomplemento, como Eculizumabe, estão na via central de tratamento desses pacientes. Apesar da significativa inibição do ataque hemolítico mediado pelo Complemento com o uso desses imunobiológicos, o alto custo com o tratamento acrescido dos relevantes efeitos adversos, faz a Hemoglobinúria Paroxística Noturna interessante, não somente quanto aos apectos médicos ou científicos, mas também nos referente aos aspectos socioeconômicos. Este trabalho faz um relato de caso clínico de paciente portador dos diagnósticos de Hemoglobinúria Paroxística Noturna internada em unidade hospitalar devido à reativação desta patologia após complicações pelo uso de Infliximabe para controle da DC. Posteriormente, será realizada uma discussão deste, onde para tal será desenvolvida uma pesquisa nas bases de dados científicos Pubmed, Scielo, UpToDate e Chrocane onde serão utilizados artigos nos idiomas em portugês e inglês relevante ao tema publicados nos útimos dez anos. Serão usados os descritores Hemoglobinuria Paroxística Noturna, Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Chron, Ecolizumabe e Sistema Complemento.

**Palavras-Chave:** Hemoglobinúria Paroxística Noturna, Doença de Crohn, Doença Inflamatória Intestinal

**Área Temática:** Hematologia

**E-mail do autor principal:** [Helsonllscosta@gmail.com](mailto:Helsonllscosta@gmail.com)

1Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Helsonllscosta@gmail.com](mailto:Helsonllscosta@gmail.com)

2Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Vinimavelar@gmail.com](mailto:Vinimavelar@gmail.com)

3Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Fdutra@unigranrio.br](mailto:Fdutra@unigranrio.br)

4Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Dra.giselleleite@gmail.com](mailto:Dra.giselleleite@gmail.com)

5Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Henrique.sayao@yahoo.com.br](mailto:Henrique.sayao@yahoo.com.br)

6Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [dzaidan@unigranrio.br](mailto:dzaidan@unigranrio.br)

7Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Lorrany.is.me@gmail.com](mailto:Lorrany.is.me@gmail.com)

8Graduado em medicina pela Universidade Estácio de Sá (UNESA) - Lapa (Vista Carioca), Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Vivian.b.a.f@hotmail.com](mailto:Vivian.b.a.f@hotmail.com)

##### 9Graduado em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro,Rio de Janeiro, [Mmdlins1@gmail.com](mailto:Mmdlins1@gmail.com)

10Graduando em medicina pela Universidade do Grande Rio-Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, [Ascolix3@gmail.com](mailto:Ascolix3@gmail.com)

**1 – INTRODUÇÃO**

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna é uma das anemias hemolíticas crônicas adquiridas que se caracteriza pela tríade clínica: hemólise intravascular, trombofilia severa e falência medular. Os primeiros relatos discorrem dos anos 1700 (século XVIII), mas somente em 1882 se têm a primeira descrição clínica.

Mutações no gene Fosfatidilinositol N-Acetilglucosaminotransferase na subunidade A (PIG-A) têm papel central na patogênese da doença, uma vez que essas modificações do aparato genético tornam inviáveis a biossíntese de proteínas de ancoragem na membrana celular. Destaque para CD55 e CD59, proteínas ancoradas às superfícies dos eritrócitos e com função moduladora do Sistema Complemento. Portanto, estar desguarnecido dessas proteínas ancoradas torna as hemácias susceptíveis ao ataque persistente e consequente destruição, conduzindo à anemia hemolítica e suas consequências. A acidificação do sangue observada durante o sono propicia a ativação da cascata do complemento promovendo a hemólise e liberação de hemoglobina no plasma. A hemoglobinúria então é resultado da depuração renal desta hemoglobina livre após a hemólise e assim, constata-se clinicamente o escurecimento da urina logo pela manhã.

A potencial mortalidade da Hemoglobinúria Paroxística Noturna advém da trombofilia, caracterizada por eventos trombóticos oclusivos em sítios incomuns tais como veias hepáticas e intra-abdominais, complicando com condições como abdome agudo isquêmico, hipertensão portal etc. Ademais, a frequente associação de condições como Anemia Aplásica e Síndromes Mielodisplásicas, resultantes da sobrecarga medular contribuem para o abrangente espectro de manifestações clínicas, muitas delas graves como infecções graves pela neutropenia, em especial meningites pelo meningococo, falência medular, malignidades etc. devido a sua gravidade, o diagnóstico precoce é de suma importância e, a citometria de fluxo é o padrão-ouro de confirmação diagnóstica.

Estudos mostram que o diagnóstico é feito por volta dos 40-50 anos de idade e, a prevalência é equilibrada entre os indivíduos de ambos os sexos. Sua incidência é baixa, corroborando o caráter raro.

O tratamento curativo para Hemoglobinúria Paroxística Noturna é o transplante de célula-tronco hematopoiética autóloga (TCHa), todavia as taxas de sobrevida em 2 anos são desanimadoras. Portanto, a abordagem clínica se mostra mais expressiva na literatura científica médica. Os imunobiológicos, tendo seu protótipo no Eculizumabe, são nos dias atuais a proposta de intervenção clínica para os pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Apesar de constante avanço no conhecimento dessas classes farmacológicas terapêuticas muito ainda se tem a descobrir, principalmente na questão de segurança aos pacientes. Sabe-se que toda terapia imunossupressora traz consigo riscos devidos aos seus efeitos adversos diversos e, entende-las é crucial ao médico uma vez que o possibilita antecipar e tratar essas potenciais adversidades durante o curso do tratamento. Um fato pertinente quanto aos efeitos da terapia anticomplemento proposta na Hemoglobinúria Paroxística Noturna é a persistência de anemias hemolíticas, apesar da melhoria na estabilização da Hb e qualidade de vida, presente nos pacientes com Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

O presente estudo é um relato de caso clínico de uma paciente internada em unidade hospitalar com diagnóstico de Hemoglobinúria Paroxística Noturna e concomitante Doença de Crohn a qual fez uso de Infliximabe (um anti TNFalfa) sem sucesso, e Azatioprina com Prednisona. Posteriormente, seguir-se-á uma discussão acerca da condução desta internação, confrontando os dados desta com as informações científicas obtidas na literatura médica, com ênfase na abordagem clínica com terapêutica anticomplemento, cujo protótipo é o Eculizumabe, considerando suas indicações, efeitos, custos e protocolos de prescrição, além de atualizações dessa classe de medicamento.

**2 – INTRODUÇÃO**

A Doença de Chron (DC), juntamente com a Colite Ulcerativa (RCU), compõem o espectro das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII). A primeira pode ser manifesta em qualquer local do trato gastrointestinal (TGI) apesar de sua prevalência ileal. Tanto a DC quanto RCU têm sua característica centrada em eventos inflamatórios crônicos da mucosa gastrointestinal e imunologicamente mediados por vias distintas, no entanto. Na DC observa- se um mecanismo imunológico celular mais expressivo, oriundos da ativação da via Th-1 leucocitária associada à intensa atividade celular mediada pelas interleucinas IL2, IL-6, FNT-alfa e INF-gama. Neste particular, percebe-se um elevado potencial para invasão de todas as camadas teciduais da parede intestinal, bem como a propensão formações granulomatosas. Dentre as suas complicações, estenoses, abcessos e fistulas preenchem o rol de grande morbidade de mortalidade aos portadores dessa DII. (2,1).(3)

A patogênese da DC é multifatorial, que compreendem desde as condições de predisposição genética até as pertinentes do microbioma intestinal, e com processo inflamatório ininterrupto e desequilibrado sob o ponto de vista molecular e celular imunológico. Diante de intrigada relação entre células imunes, moléculas inflamatórias e citocinas idealizou-se o então chamado Padrão Molecular Associado ao Microbioma (PAMP), onde após interação com Receptores *Toll-like*, diferenciam as células T em células Th1 e Th17 persistentemente (1,3).

Modificações da mucosa intestinal também corroboram para o cenário da DC. Modificações genéticas no MUC-2 ou reduções na expressão molecular de FUT-2, ambas presentes, em portadores de DC, conduzem à menor produção de muco intestinal e menor interação antigênica bacteriana, respectivamente. Portanto, acredita-se com essas evidências que os mecanismos desencadeadores da DC abrangem também setores da imunidade inata (1).

**2.2- A HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN)**

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN) é uma doença genética rara caracterizada por: hemólise intravascular; trombofilia e; falência medular. Os primeiros relatos acerca da HPN datam do século XVIII, mas somente em 1882, Paul Strubing descreve a síndrome clínica. O processo de redução do pH sanguíneo durante o sono leva a ativação do sistema complemento, o qual ataca as hemácias desprotegidas pela condição mutacional. Por conseguinte, a hemoglobina (Hb) livre é depurada pelos rins e conduz a hemoglobinúria, clinicamente observada pelo escurecimento da urina logo pela manhã. Por isso, o nome Hemoglobinúria Paroxística Noturna (7; 8; 9; 10)(11).

Os estudos epidemiológicos são pouco frequentes na HPN, uma vez que sua raridade associada ao complexo diagnóstico (devido à grande margem de sintomas e sinais pouco específicos). Dados norte-americanos revelam uma incidência entre 1 a 5 indivíduos por milhão de habitante. Sabe-se que a HPN ocorre em proporções semelhantes entre os sexos, e sua apresentação costuma conduzir o diagnóstico durante o início da idade adulta (12,13)(7,14).

A HPN impacta significativamente na vida dos seus portadores; 93% destes têm declínios consideráveis na qualidade de vida, 23% dos pacientes com HPN terão episódios de internação hospitalar, e a mortalidade, antes do tratamento com Eculizumabe alcançava índices superiores aos 40%.

**3 – MATERIAL E MÉTODOS**

## 3.1 – DESENHO

Trata-se de um estudo transversal, do tipo relato de caso clínico de paciente portador de HPN/DC com internação hospitalar em Hospital público no Rio de Janeiro, em 2022, com revisão bibliográfica de ambas as doenças. Este trabalho encontra-se em análise do CEP/Plataforma Brasil e segue no aguardo do parecer consubstanciado do órgão. A paciente ou seus familiares foram esclarecidos acerca do presente estudo, e forneceu consentimento por escrito conforme assinatura do TCLE.

## 3.2 – METODOLOGIA DA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA

Para fundamentação teórica e discussão embasada em evidências científicas pesquisou-se periódicos e literatura em inglês e português sob os descritores Hemoglobinúria Paroxística Noturna, Doença Inflamatória Intestinal, Doença de Chron, Eculizumabe e Sistema Complemento disponibilizados em bases de dados científicos da área médica, como: UpToDate, PubMed e Scielo. Como critério de inclusão, usou-se publicações indexadas com filtro dos últimos 10 anos, preferencialmente. Trabalhos publicados prévios a este período, mas com relevância para o trabalho, também foram aproveitados, dadas as respectivas relevâncias ao conhecimento do tema.

**4 – RELATO DE CASO**

Paciente NPS, feminino, 36 anos, com diagnóstico de HPN desde 2016 acompanhada pela Hematologia em uso de corticoterapia contínua, AAS e hemotransfusões periódicas para controle sintomático. Tentou-se prescrever o Metotrexato, mas, devido à intolerância da paciente ao medicamento, seu uso foi suspenso.

Em 2020, a paciente iniciou investigações para doenças fistulizantes por apresentar coleções perianais e manifestações intestinais adjuntas condizentes com Doença de Crohn (DC) fenótipo fistulizante, porém sem manifestações extraintestinais. Em fevereiro de 2021 é confirmado diagnóstico de DC com prescrição de corticoterapia contínua para controle da doença; contudo, o alcance deste controle foi parcial, constatada pela ocorrência de fístulas.

Como anteriormente citado, a paciente apresentou um quadro de Fístula Perianal e Retovaginal, confirmados por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) pélvica. Implementaram-se tratamentos cirúrgico, através do procedimento de Fistulectomia com implante de sedenho em 14/06/2021, e medicamentoso com associação de Infliximabe e AZA, em Jan/2022.

Durante a terapêutica com Infliximabe, em abril de 2022, a paciente apresentou quadro de artrite paradoxal severa e incapacitante. Aventou-se a hipótese de se tratar de uma síndrome *Lupus-like*, entretanto os resultados das sorologias confirmatórias desta condição foram negativos (FAN, anti-DNA, anti-Sm). Neste momento, optou-se pela suspensão do Infliximabe e a retomada da prescrição anterior com prednisona associada a AZA.

A paciente evoluiu com imunossupressão grave e pancreatite após as modificações da prescrição para controle da doença, com suspensão da AZA e aumento da dosagem de prednisona para 60 mg/dia. Apesar das modificações prescritas, a paciente procura atendimento em setor de Emergência com subsequente internação hospitalar em 28/06/2022.

Nessa ocasião, a paciente chega ao setor com: dor abdominal (epigastralgia), equimose em língua e lesão, sugestivas de necrose, associada; artralgia no 1º quirodáctilo direito, joelho e pernas direitas completavam a apresentação clínica da paciente que, foi acolhida pelo serviço de Emergência e solicitada sua internação. Nas investigações laboratoriais iniciais encontrou-se uma pancitopenia constatada por anemia (Hb 6,7/ Hto 21,3), leucopenia (3400) e plaquetopenia (38.000) com risco potencial para necessidade de suporte transfusional. Adicionalmente, solicitou-se uma EDA, USG do 1º quirodáctilo e uma Videolaringoscopia, para avaliar a condição da cavidade oral. Nesta ocasião, já fora solicitada uma hemotransfusão, com prescrição de três concentrados de hemácias nas datas referidas: 29/06, 03/67 e 9/7.

Antes mesmo de ser transferida para a enfermaria da Clínica Médica, mas já sob os cuidados desta equipe, a artralgia referida na admissão migrava para o cotovelo esquerdo, porém apresentou-se com comemorativos inflamatórios como edema, eritema e limitação da amplitude de movimento, sugerindo artrite e levantada hipótese de etiologia séptica. Iniciou-se esquema antibioticoterapia (ATB) empírica com Ceftriaxona e Clindamicina após coleta de material para culturas microbianas de sangue (HCT). No que se refere à condição hematológica da paciente, persistiam a anemia e a plaquetopenia, mesmo após as transfusões, indiciando baixo aproveitamento dessa estratégia e, desta forma sugerindo atividade da HPN.

Em 11/07/2022, a paciente já acomodada na enfermaria da Clínica Médica e já estabilizadas suas condições clínicas, seguiu seu tratamento com ATB para atrite séptica em cotovelo esquerdo, enquanto a abordagem terapêutica da lesão necrótica em língua ficou a cargo do serviço de Odontologia que lançou mão do recurso fototerapêutico com laserterapia. A prescrição para o controle da DC manteve-se com prednisona e AZA, além de sintomáticos para controle da dor/inflamação alcançados através da prescrição de Dipirona e Tramadol em esquema regular.

Foi sugerido, pela Hematologista, considerando o estado imunossuprimido da paciente, iniciar Aciclovir, para as lesões orais, sob a hipótese de infecção por Herpes. Os exames solicitados na admissão da paciente foram realizados e seus resultados estão expressos a seguir. 1- EDA: Pólipos sésseis com mucosa de aspecto similar à mucosa adjacente, a biópsia não foi realizada devido à plaquetopenia. 2- USG de 1º quirodáctilo: flebite superficial sem trombos agudos. 3- Videolaringoscopia: sem alterações.

A paciente, em 13/02/23, evolui de maneira satisfatória à ATB, assim como da condição na sua língua. Entretanto, os resultados dos exames laboratoriais de rotina mostraram: hipocalemia, piora da anemia (Hb 5,2/ Hto 15,0) e da contagem de leucócitos (3000 células). Adicionou-se à prescrição solução oral de Cloreto de Potássio para reposição do potássio, e mais um concentrado de hemácias para correção da anemia. Os valores elevados do LDH (1051 e 769) e PCR (19,3) corroboraram, juntamente com o não aproveitamento das transfusões anteriores, para a hipótese desta anemia ser, de fato hemolítica e configurando a atividade da HPN, ao considerar o histórico clínico e o não tratamento específico neste momento para a doença hematológica.

No dia seguinte, contudo, a paciente regride sob o ponto de vista clínico ao apresentar novamente sinais inflamatórios no cotovelo esquerdo (dor, edema e calor), sem sintomas constitucionais; troca-se a ATB para Vancomicina e Piperacilina/ Tazobatam e novo set de culturas de sangue foi solicitado. Há o desprendimento de lesão necrótica de língua, caracterizando a melhora total da lesão. Manteve-se o tratamento da DC (AZA + Prednisona. Devido aos riscos provenientes da condição hematológica, não foram possíveis as coletas de material articular através da punção desta, inviabilizando a cultura microbiana deste sítio. Solicitou-se uma USG de partes moles do cotovelo esquerdo (não realizado devido a pessoa responsável pela execução do exame estar de férias.). Outra vez, notou-se a pancitopenia (Hb 5,2/ leucócitos 3600, 43% segmentados/ plaquetas 30 000) e confirmação da atividade hemolítica pelos marcadores de LDH 769 (> 1,6 x LSN).

Em 18/07/2022, a pesquisa de *swab* (utilizada para verificação de colonização do paciente) foi positivo para VRE (Enterococo resistente à Vancomicina) e KPC (Klebisiella resistente à Carbapenêmicos). Além disso, a paciente cursou com um pico febril (temperatura axilar > 37,8ºC) e PCR elevada; contudo, o cotovelo esquerdo mostrava sinais de melhora. Manteve-se o esquema de ATB com Vancomicina e Piperacilina/Tazobactam, o tratamento de DC (AZA+ Prednisona) e a reposição de potássio na prescrição. Uma nova hemotransfusão foi realizada, dessa vez, com dois concentrados de Hemácias.

No dia 20/07/2022, a paciente mantinha a condição subfebril, com melhora do cotovelo esquerdo, mas os resultados da HCT, novamente foram negativas. Manteve-se a ATB, vale destacar aqui, o que não foi mencionado anteriormente, que esse esquema com Tazocin e Vancomicina fora programado para 21 dias. A anemia hemolítica persistia e era confirmada pelos achados laboratoriais complementares: Hb 5,2, LDH 769 (1,6x LSN). O controle da DC fora mantido na prescrição a qual foi acrescentada suplementação de Ca para profilaxia de osteoporose induzida por corticoide.

Cinco dias depois, em 25/07/2022ª paciente evolui com dez episódios diarreicos, com dor abdominal e subfebril (37,4ºC). Considerando o histórico de uso de ATB de amplo espectro por tempo prolongado, pensou-se em infecção por *Clostridium difficile* possível. Portanto, adicionou-se, na prescrição, o Metronidazol associado à Vancomicina que a paciente já estava em uso para profilaxia da colite pelo *Clostridium.* Fez-se também, a devida pesquisa deste patógeno com exames laboratoriais de fezes e sangue. Esta, dois dias após veio negativa, assim como a paciente cursou com melhora clínica do quadro intestinal.

Finalizados a ATB, com evidenciação de melhora clínica, sem demandas de novas hemotransfusões, apesar da manutenção do *status* bicitopênico (i.e. anemia associada à plaquetopenia), a paciente obteve alta hospitalar com seguimento ambulatorial das suas condições na data de 04/08/2022.5 – DISCUSSÃO

O caso clínico deste trabalho descreve uma paciente jovem, do sexo feminino, internada em unidade hospitalar por tromboflebite no primeiro quirodáctilo direito, lesão isquêmica em cavidade oral, artrite séptica e pancitopenia com demanda de transfusão de hemoderivados (plaquetas e hemácias). Seus antecedentes patológicos compreendem duas doenças imunologicamente mediadas: a DC e a HPN.

Complicações provenientes, tanto da DII quanto do seu respectivo tratamento, associados ao pouco efetivo no controle da doença hematológica através do tratamento de suporte, fornecem uma base clínica para a construção da provável relação entre essas duas doenças, onde a condição inflamatória intestinal possibilitaria o gatilho para o aumento da atividade da HPN; seja através da ativação exacerbada da cascata do SC pelas interleucinas próinflamatórias, ou pelo aumento da susceptibilidade à infecções resultantes da imunossupressão.

Desde 2016, a paciente apresentava diagnóstico de HPN. Seu tratamento era conduzido com terapêutica de suporte, ou seja, profilaxia para TEV com AAS (Ácido Acetil Salicílico), hemotransfusões periódicas para o anemia hemolítica e corticoterapia na tentativa de controle sintomático. Em uma revisão bibliográfica, Arruda e colaboradores consideram a possibilidade de se tratar a HPN com medidas de suporte, bem sabendo da sua baixa eficácia enquanto controle da doença. Para que haja tal controle, as terapias anticomplemento alcançam resultados mais promissores, pois ao controlar a cascata do SC essas terapias tornam possíveis um controle expressivo da hemólise, e suas consequências. Esta informação está de acordo com estudos de Risitano e colegas e Kulasekararaj *et al.* Entretanto, a disponibilidade do Eculizumabe, no Brasil, só se deu com o PCDT, em 2019; e, ao considerar o elevado custo do tratamento e sua complexidade, a paciente, mesmo com indicação teve de ser tratada com medidas inespecíficas de suporte como descrito no caso clínico (7,10,13,18).

Por vias particulares, o tratamento com imunobiológicos anti C5, muitas vezes é inviável. Sabendo dessa condição, Daniela Souza Cruz escreveu uma tese analisando a custo-efetividade do Eculizumabe no Brasil para tratamento da HPN. Em sua pesquisa, ela concluiu ser o imunobiológico pouco viável para os pacientes, sendo estratégias de suporte, próximas em termos de efetividade no controle de danos das consequências da HPN (19).

Tal qual para HPN, as terapêuticas alvo-específicas conseguidas com imunobiológicos estão no rol de recursos para DC. No trabalho de Frédéric Colombel, em 2010, a imunossupressão não específica, com AZA, ou específica com Infliximabe, são opções para o tratamento dos pacientes com DC e, associação desses dois medicamentos demonstraram maior eficiência em relação ao uso isolado. No caso clínico, a paciente fez uso de AZA com Prednisona a partir do seu diagnóstico com resposta parcial no que se refere ao controle da doença (19).

A FP é uma complicação possível da doença de Crohn, em geral decorre de um abcesso perianal. Essa condição, foi observada na paciente, mesmo com a prescrição da AZA e Prednisona. Para abordagem da fístula implantou-se o sedenho após o procedimento de fistulectomia. A partir de então, a imunomodulação foi prescrita com AZA e Infliximabe. Em sua revisão, Bitton estabelece a correlação FP e DII, estabelecendo o abcesso como consequência da DC e promotora da FP. Feroz e colegas propuseram, em seu estudo, as possibilidades terapêuticas para as FP e compara as vias cirúrgicas e clínicas enquanto êxito terapêutico, e estabelece a terapêutica cirúrgica como superior. Essa informação está de acordo com a publicação de Pogacnik *et al.* que estabeleceram o sedenho como uma escolha viável ao tratamentos das FP (1,3,4).

No curso do tratamento da DC com o anti-TNF-alfa e a AZA, a paciente cursou com quadro de artrite paradoxal *Lupus-like* negativo, pela confirmação sorológica. Sabe-se que tanto a DII quanto a imunossupressão podem propiciar quadros inflamatórios articulares. Fragoulis, em 2019, correlaciona os acometimentos inflamatórios do TGI e artropatias ao descrever as reações cruzadas de HLA, antígenos oriundos da translocação bacteriana e Integrinas sinoviais. Apesar da AZA ser um imunossupressor potente no tratamento da DC quando comparado à Mesalazina, conforme estudo de Vidgal em 2014, as chances de ocorrências infecciosas com sua prescrição estão descritas no trabalho de Rossides e colegas em 2021. Sob a perspectiva de ser essa artrite de etiologia infecciosa, suspendeu-se o Infliximabe (5,22,23).

Não se pode deixar de comentar que a inflamação articular observada no caso é caracterizada como paradoxal. Isso porque as inibições do TNF-alfa, advindas do Infliximabe, conjugam menor expressão de Interferon, notoriamente o tipo I (proinflamatório do tecido sinovial). Portanto, pacientes que fazem uso de Infliximabe, tenderiam a não manifestarem processos inflamatórios do sistema articular. Essa nota está em concordância com o estudo de Joschka Willemsen e colegas (20).

Posteriormente, a paciente evolui com uma pancreatite, onde suspendeu-se a prescrição da AZA e otimizou-se a Prednisona para controle da DC. Novamente, tanto a DII quanto a imunossupressão podem complicar o tratamento dos pacientes com DC, neste caso, apesar de raro, houve a pancreatite. Segundo Ghansanfar e cols. a AZA pode induzir pancreatite, por mecanismos pouco conhecidos. Já a pesquisa de Chase, em 2023, a ação do IgG4, presente tanto na Pancreatite autoimune quanto na DII, estabelece uma correlação positiva entre a referida complicação e a DC (21,22).

Até o momento, portanto, têm-se encontradas evidências que respaldam o racional para acreditar que as tentativas de controle da DC expuseram a paciente à complicações, todas essas com atividade persistente de mecanismos imunológicos e inflamatórios com provável facilitação da reativação da HPN. Isto porque, na admissão hospitalar, evidenciava-se supressão medular pela pancitopenia, TEV de locais incomuns, pela lesão isquêmica de língua e tromboflebite de quirodáctilo, bem como clínica compatível, pela epigastralgia. Além do mais, houve evidências de artrite séptica do cotovelo direito.

O evento tromboembólico ganha destaque uma vez que é a principal *causa mortis* na HPN (até 40% dos casos desprovidos de tratamento com imunobiológicos). Portanto, a paciente corria risco iminente. Não menos importante, a condição imunossuprimida com processo infeccioso em atividade, reforça a gravidade da situação. Ao passo que a anemia hemolítica presente no caso, estabelece riscos outros como isquemias miocárdicas ou eventos neurológicos decorrentes da privação de oxigênio (7,8).

Durante a internação, a paciente teve a terapêutica antimicrobiana empírica prescrita com Ceftriaxona e Vancomicina, administradas via intravenosa, após a coleta de cultura do sangue periférico, em conformidade com a literatura. Segundo Momodu e Savaliya, pacientes imunossuprimidos com artrite séptica devem ter sua ATB empírica com cobertura antiestafilocóccica e Gram-negativos, além de drenagem da coleção intrarticular. Todavia, a drenagem do material infectado do cotovelo não pôde ser feita devida à condição plaquetária baixa observada na paciente devido à sobrecarga medular subsequente à atividade da HPN (23).

A paciente foi tratada também, durante sua internação hospitalar, com Aciclovir para Herpes, por recomendação da equipe de Hematologia. Aventou-se a hipótese de Herpes simplex, haja vista a paciente encontra-se sob leucopenia na internação, além do uso de AZA e corticoide para a DC, caracterizando imunossupressão. Conforme Tayyar, pacientes imunossuprimidos, como pacientes oncológicos, estão expostos à maior risco de infecções pelo *H.simplex* e, portanto, merecem uma abordagem direcionada neste sentido. Entretanto, Din e colaboradores, ao estudarem a infecção por Herpes em pacientes com DC, encontrou riscos provenientes dos imunobiológicos, com inibidores da Janus quinase sendo os de maior risco para infecção viral. Acredita-se, portanto, que se tenha indicado o tratamento da herpes pela condição imunossuprimida da paciente (24,25).

Durante a permanência da paciente na enfermaria, a condição de anemia persistia mesmo com as hemotransfusões prescritas. Devido ao baixo aproveitamento dessas, e ao considerar o contexto infeccioso, confirmou-se a atividade hemolítica da HPN pela pesquisa de LDH que, em ambas as medidas, encontravam-se acima do valor superior de normalidade mais de 1,5 vez. Tal racional encontra-se de acordo com a literatura sobre a HPN. As medidas do LDH demonstrando atividade elevada de hemólise é, inclusive critério para uso de terapia imunomodulatória anticomplemento com Eculizumabe, pelo PCDT/MS de 2019 (10,17,18).

Devida a necessidade de antibioticoterapia de largo espectro, a paciente cursou com indícios suspeitos de infecção por *C. Difficile*, pela apresentação de febre e diarreia. Feita a pesquisa de fezes para o clostridium, iniciou-se a profilaxia com Metronidazol. A Vancomicina via oral não fora realizada, uma vez que a paciente estava sob regime venoso desse antimicrobiano. Modificações do microbioma intestinal oriundos do uso de antibióticos possibilita a ocorrência de colites pelo *C. difficile*. Segundo Jarmo, a DC, hospitalização e uso de imunossupressores são fatores de risco para a colite. A prescrição terapêutica seria Vancomicina via oral e Fidaxomicina. Este macrolídeo se mostrou superior ao Metronidazol, contudo seu custo e baixa disponibilidade, tornam mais comuns os tratamentos com metronidazol, tal qual foi prescrito para a paciente do caso clínico (26).

Ainda sobre a discussão da anemia hemolítica e o tratamento oferecido à paciente durante sua internação, as transfusão de hemoderivados compôs a prescrição de controle do HPN. Entretanto, segundo Suddock e Crookston, diversos riscos em potencial decorrem de transfusões recorrentes. Destacam-se as complicações agudas, hemólises por reação transfusional, febre de origem inespecífica, anafilaxia, com potencial choque anafilático, sepse/ infeções (quando a amostra está contaminada), lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI- do inglês *transfusion-related acute lung injury*) e a sobrecarga circulatória associada à transfusão (TACO- do inglês *transfusion-associated circulatory overload*). Felizmente, a paciente não evoluiu com nenhuma dessas ocorrências durante sua internação, apesar de, no momento da alta hospitalar, ainda persistir com anemia assintomática (27).

Outra condição de intensa morbidade nos pacientes com HPN é a fadiga, proveniente da depleção do NO com disfunção contrátil pela menor oferta de oxigênio ao tecido muscular. O impacto na qualidade de vida é sobremaneira elevado, com intensas cargas emocionais além das incapacidades físicas, receio de novos episódios de paroxismos, o risco iminente de eventos tromboembólicos etc. Além das terapêuticas anticomplemento, suporte educacional acerca da HPN e suas repercussões são instrumentais ao sucesso da condução dos pacientes com fadiga e HPN. Apesar de ser o principal sintoma da HPN, a paciente não demonstrou queixa semelhante. (8,28).

**6 – CONCLUSÃO**

Este trabalho de conclusão de curso teve por objetivo fazer, através de um relato de caso clínico, fazer uma revisão sobre a Hemoglobinúria Paroxística Noturna e da Doença de Crohn com Fístula Perianal. Fez-se um levantamento, na literatura científica, acerca dos temas, considerando os periódicos mais relevantes nos últimos 10 anos.

Evidenciou-se o quão desafiador é o manejo de ambas as doenças, seja sob o ponto de vista da terapêutica prescrita, seja no manejo de suas complicações, seja no impacto na saúde que os tratamentos de modulação imunológica específica podem acarretar na vida dos pacientes.

A paciente apresentou durante e descrição do caso clínico, complicações comuns, como a Fístula Perianal e infecções por imunossupressão, mas também evoluiu com outras mais raras como a Pancreatite autoimune e a artrite paradoxal. Possivelmente, a manutenção do estado inflamatório, associado à terapêutica de suporte para doença hematológica, a qual é menos efetiva do que a terapia anticomplemento, possibilitou a apresentação clínica da paciente que levou à sua internação.

Durante esse período, o tratamento para a doença inflamatória intestinal fora mantido com Azatioprina e Prednisona, ou seja, com imunossupressão não específica; além de terem sido empreendidos tratamentos com antibióticos para a artrite séptica e profilaxia para colite por *C. Difficile*, todas, bem-sucedidas. O que ainda não se tem muito bem definido na literatura diz respeito quanto a possibilidade de se realizar o tratamento de modulação do sistema complemento, durante a internação hospitalar. Pois, caso possível a paciente teria sua condição hemolítica controlada bem como menos risco de eventos tromboembólicos ou outras complicações da doença hematológica. Experiências clínicas estão relatadas na literatura, com uso de Tocilizumabe (um anticorpo anti interleucina 6) em pacientes com Covid-19, com resultados que inclinam os profissionais a crerem que é possível, mas o fato de terem aumentado as taxas de infecções fúngicas nesses pacientes, levantou a questão acerca da segurança para o paciente com a prescrição de imunobiológicos.

O desfecho da internação foi positivo, e a paciente teve alta por alcance de metas terapêuticas. Ela segue em acompanhamento com as devidas especialidades em nível ambulatorial.

As duas doenças associadas, ao realizar uma linha temporal de raciocínio, estabeleceram uma relação de causa e efeito, com a doença intestinal possibilitou a reativação da doença hematológica. Isto demonstra o quão difícil é o manejo de patologias cujos processos fisiopatológicos são marcados por uma atividade persistente e desenfreada do sistema imune. Apesar de muito promissoras, as drogas moduladoras do sistema imunológico ainda se mostram falhos sob a totalidade no controle das doenças. Adiciona-se o fato de que, ate onde se sabe, casos como esse apresentado, levantam questionamentos acerca da possibilidade de terapias combinadas desses medicamentos imunobiológicos, bem como seus efeitos adversos, riscos e agravos possíveis aos pacientes.

Uma outra questão que vale ser colocada diz respeito à disponibilidade de acesso dos pacientes aos tratamentos com imunobiológicos. Atualmente, o Sistema Único de Saúde, disponibiliza o tratamento para Hemoglobinúria Paroxística Noturna através do PCDT, garantindo acesso da população à terapêutica de elevado custo e complexidade ao nível ambulatorial, mas não aborda questões sobre seu uso em condições de internação hospitalar. Para tal, mais estudos sobre os efeitos desses medicamentos na população institucionalizada em unidades de saúde, devem ser conduzidos.

# 7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn’s disease inflammation and recurrence. Vol. 15, Biology Direct. BioMed Central Ltd; 2020.

2. Bitton A, Kane S (ed). Doença Perianal de Crohn. UpToDate. Disponível em : < www.uptodate.com>. 2022.

3. Feroz SH, Ahmed A, Muralidharan A, Thirunavukarasu P. Comparison of the Efficacy of the Various Treatment Modalities in the Management of Perianal Crohn’s Fistula: A Review. Cureus. 2020 Dec 4;

4. Pogacnik JS, Salgado G. Perianal Crohn’s Disease. Vol. 32, Clinics in Colon and Rectal Surgery. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2019. p. 377–85.

5. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. World J Gastroenterol. 2019;25(18):2162–76.

6. Wijnsma KL, Heine R ter, Moes DJAR, Langemeijer S, Schols SEM, Volokhina ElenaB, et al. Pharmacology, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab, and Possibilities for an Individualized Approach to Eculizumab. Clin Pharmacokinet. 2019;58:859–74.

7. Arruda MMAS, Rodrigues CA, Yamamoto m, Figueiredo MS. Hemoglobinúria Paroxística Noturna: da Fisiopatologia ao Tratamento. Rev Assoc Med Bras. 2010;56:214–21.

8. Brodsky RA, Larson RA (ed). Manifestações clínicas e diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna. UpToDate. Disponível  em: <www.uptodate.com>. 2022.

9. Colden MA, Kumar S, Munkhbileg B, Babushok D V. Insights Into the Emergence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Vol. 12, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2022.

10. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. Vol. 10, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2019.

11. Hoffbrand AV, Moss PAH. Fundamentos em Hematologia de Hoffbrand. 7o. Porto Alegre: ARTMED; 2018.

12. Wong RSM. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 13, Therapeutic Advances in Hematology. SAGE Publications Ltd; 2022.

13. Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Nishimura JI, Patriquin CJ, Schrezenmeier H. The importance of terminal complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 13, Therapeutic Advances in Hematology. SAGE Publications Ltd; 2022.

14. Brodsky RA, Rosmarin A (ed). Patogênese da hemoglobinúria paroxística noturna. UpToDate. Disponível em: < www.uptodate.com> . 2021.

15. van Bijnen STA, van Heerde WL, Muus P. Mechanisms and clinical implications of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 10, Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2012. p. 1–10.

16. Ehlert LR, Silva CL, Grando AC. The importance of flow cytometry in the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Vol. 57, Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; 2021.

17. Brodsky RA, Larson Richard A. Tratamento e prognóstico da hemoglobinúria paroxística notruna. UpToDate. Acesado em 20 de Janeiro de 2023; por www.uptodate.com/ contents/ treatment and prognostic of HPN. 2023.

18. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Hemoglobinúria Paroxística Noturna No 482. Ministério da Saúde Brasil: Ministério da Saúde; Sep, 2019 p. 1–46.

19. Tecnologias Em Saúde Daniela Souza Cruz A DE. MINISTÉRIO DA SAÚDE INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MESTRADO PROFISSIONAL EM.

20. Willemsen J, Neuhoff MT, Hoyler T, Noir E, Tessier C, Sarret S, et al. TNF leads to mtDNA release and cGAS/STING-dependent interferon responses that support inflammatory arthritis. Cell Rep. 2021 Nov 9;37(6).

21. Chase C. Association of serum IgG4 and disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol. 2023;

22. Ghazanfar H, Shin D, Ihimoyan A. Azathioprine-Induced Pancreatitis in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. Cureus. 2022 Dec 19;

23. Momodu II, Savaliya V. Septic Arthritis. 2023.

24. Tayyar R, Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. Viruses. 2023 Feb 5;15(2):439.

25. Din S, Selinger CP, Black CJ, Ford AC. Systematic review with network meta‐analysis: Risk of Herpes zoster with biological therapies and small molecules in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2023 Mar 31;57(6):666–75.

26. Jarmo O, Veli-Jukka A, Eero M. Treatment of Clostridioides (Clostridium) difficile infection. Vol. 52, Annals of Medicine. Taylor and Francis Ltd; 2020. p. 12–20.

27. Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. 2023.

28. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. Vol. 13, Journal of Blood Medicine. Dove Medical Press Ltd; 2022. p. 327–35.

**8- ANEXOS**

****

****