

Nathany Martello Eich<sup>1</sup>; Letícia Lima da Silva<sup>2</sup>; Marcela Gonçalves Sant Ana<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil; <sup>2</sup>Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo, São Paulo, Brasil; <sup>3</sup>Docente do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho, São Bernardo do Campo.

## Introdução

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio hematológico raro - cerca de 1 a 5 casos por milhão de pessoas, com discreta preponderância sobre o sexo feminino, sendo o diagnóstico realizado, em média, na terceira década de vida. Trata-se de uma doença determinada por mutação somática no gene fosfatidilinositol glicano classe A, alteração que leva à hemólise crônica pela deficiência na expressão de CD55 e CD59 na membrana dos eritrócitos, aumentando, assim, a atividade de proteínas do sistema complemento sobre as hemácias. Ademais, eleva, em torno de 30 a 40%, o risco de distúrbios tromboembólicos, apresentando complicações materno-fetais significativas.

## Métodos

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa de artigos publicados na base de dados do PubMed, nos anos de 2013 a 2023, sendo utilizados para pesquisa os descritores DeCs/MeSH: "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria" AND "pregnancy". Ao total, 46 artigos foram selecionados, e, após aplicação do critério de exclusão para aqueles que relacionavam a doença com a gestação, 25 foram analisados.

## Resultados

A concepção é contraindicada em pessoas com HPN devido ao elevado risco de trombose e à acentuação da atividade do sistema complemento, fatores que aumentam a morbidade e a mortalidade materna e fetal. Eventos trombóticos representam cerca de 50% das mortes relacionadas à HPN, porém, na gestação, esse número é ainda mais expressivo - aumento de 12% na taxa de mortalidade materna - em razão da elevação de hemoglobina livre associado a ao excesso de ativação plaquetária e pelo estado protrombótico fisiológico. Essa condição deve-se ao aumento dos níveis dos fatores VII, VIII, X, XII, XIII e fator de von Willebrand, bem como a

## Resultados

duplicação da quantidade de fibrinogênio circulante, a redução de proteína S e de ativador do plasminogênio tecidual, o que denuncia o desequilíbrio entre os sistemas pró e anticoagulantes e fibrinólise. Como consequência, há um quadro de hemólise intravascular exagerada, que, além de ser uma resposta à hiperativação do sistema complemento, é também favorável à formação de microtrombos, visto que gera uma disfunção endotelial que cursa com microangiopatia trombótica, e à lesão renal aguda e crônica por toxicidade mediada pela hemoglobina (deposição de hemossiderina no córtex da adrenal). Logo, transfusões sanguíneas são necessárias durante a gravidez, assim como a terapia anticoagulante profilática, inclusive pós parto. Como estratégia terapêutica, o eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado contra a proteína C5, é utilizado por bloquear a clivagem enzimática e interromper a cascata pró-inflamatória e a lise celular, embora o conhecimento sobre o efeitos dos tratamentos aprovados seja limitado.



Figura 1: Fisiopatologia dos eventos trombóticos na HPN  
Fonte: Própria

## Conclusões

Pacientes com HPN apresentam maior risco de mortalidade devido às alterações tromboembólicas, principalmente durante a gravidez. Mesmo havendo terapias aprovadas com eculizumabe, a gestação permanece um risco para essas pacientes, sendo essencial a abordagem conjunta da ginecologia e da hematologia no acompanhamento.

## Contato

Nathany Martello Eich - eichnathany@gmail.com  
Letícia Lima da Silva - ticia.limasilva2@gmail.com

# Referências

1. Al-Dosari YM, Al-Zahrani H, Al-Mohareb F, Hashmi S. Pregnancy with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Series with Review of the Literature. *Saudi J Med Med Sci*. 2021 May-Aug;9(2):178-189. doi: 10.4103/sjmms.sjmms\_4\_20. Epub 2021 Apr 29. PMID: 34084110; PMCID: PMC8152383.
2. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura J, Kanakura Y. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol*. 2016 Jun;103(6):703-12. doi: 10.1007/s12185-016-1946-x. Epub 2016 Feb 8. PMID: 26857155.
3. Fassett MJ, Hernandez Lopez AL. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy with eculizumab: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2021 Feb 11;30:e00294. doi: 10.1016/j.crw.2021.e00294. PMID: 33665137; PMCID: PMC7903290.
4. Alashkar F, Saner FH, Vance C, Schmücker U, Herich-Terhürne D, Dührsen U, Köninger A, Röth A. Pregnancy in Classical Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Aplastic Anemia-Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A High-Risk Constellation. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Sep 24;7:543372. doi: 10.3389/fmed.2020.543372. PMID: 33102497; PMCID: PMC7546795.
5. Patel A, Unnikrishnan A, Murphy M, Egerman R, Wheeler S, Richards A, Wingard J. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in Pregnancy: A Dilemma in Treatment and Thromboprophylaxis. *Case Rep Hematol*. 2017;2017:7289126. doi: 10.1155/2017/7289126. Epub 2017 Sep 24. PMID: 29147590; PMCID: PMC5632866.
6. Czyż J, Szukalski Ł, Szukalska A, Budziszewska BK, Lech-Marańda E, Zdziarska J, Sacha T. Eculizumab treatment in pregnant women with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A Polish experience. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Jun;31(6):707-710. doi: 10.17219/acem/150600. PMID: 35699586.
7. Nishimoto M, Matsui M, Tsushima H, Tanabe K, Tagawa M, Samejima KI, Akai Y, Saito Y. Acute kidney injury in a postpartum woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report and literature review. *Hemodial Int*. 2018 Jan;22(1):E6-E10. doi: 10.1111/hdi.12591. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28796431.
8. Sharma R, Keyzner A, Liu J, Bradley T, Allen SL. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep*. 2015 May 16;4(1):36-8. doi: 10.1016/j.lrr.2015.05.001. PMID: 26052501; PMCID: PMC4454784.
9. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, Weitz IC, Armstrong E, Risitano AM, Patriquin CJ, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner MP, Schrezenmeier H, Peffault de Latour R. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2015 Sep 10;373(11):1032-9. doi: 10.1056/NEJMoa1502950. PMID: 26352814.
10. Vekemans MC, Lambert C, Ferrant A, Saussoy P, Havelange V, Debiève F, Van Den Neste E, Michaux L. Management of pregnancy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on long-term eculizumab. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Jun;26(4):464-6. doi: 10.1097/MBC.0000000000000248. PMID: 25688464.
11. Lauritsch-Hernandez LS, Kraehenmann F, Balabanov S, Kimmich N. Eculizumab application during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report with review of the literature. *Clin Case Rep*. 2018 Jun 27;6(8):1582-1587. doi: 10.1002/ccr3.1634. PMID: 30147909; PMCID: PMC6099006.
12. Tsutsui M, Gotoh A, Komatsu N. [Successful pregnancy and delivery achieved with eculizumab administration initiated after a preceding missed abortion in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Rinsho Ketsueki*. 2019;60(4):281-285. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.60.281. PMID: 31068556.
13. Sarno L, Tufano A, Maruotti GM, Martinelli P, Balletta MM, Russo D. Eculizumab in pregnancy: a narrative overview. *J Nephrol*. 2019 Feb;32(1):17-25. doi: 10.1007/s40620-018-0517-z. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30159857.
14. Horányi D, Várkonyi A, Nagy GR, Bodó I, Masszi T. Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriával szövődött várandósság ritka esete [Rare case of a pregnancy in a woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Case report]. *Orv Hetil*. 2016 Jun 5;157(23):916-8; quiz 919-20. Hungarian. doi: 10.1556/650.2016.30430. PMID: 27233835.
15. Bastos JMC, Pinheiro PL, Rocha LC, Bicalho EC, Cazeli AB, Marcondes SS, Pinasco GC. Therapeutic challenges in pregnant women with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Sep;97(36):e12155. doi: 10.1097/MD.00000000000012155. PMID: 30200112; PMCID: PMC6133426.
16. Rodríguez-Ferreras A, Velasco-Roces L. Eculizumab-Related Abortion in a Woman with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Case Report. *J Reprod Infertil*. 2019 Oct-Dec;20(4):252-255. PMID: 31897393; PMCID: PMC6928406.
17. Gessoni G, Canistro R, Bergamini L, Valverde S, Gessoni F, Nani G, Beggio S, Spillare P, Tregnaghi A. Postpartum thrombotic complication in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Jun;26(4):458-63. doi: 10.1097/MBC.0000000000000250. PMID: 25688459.
18. Stefanovic V. The Extended Use of Eculizumab in Pregnancy and Complement Activation-Associated Diseases Affecting Maternal, Fetal and Neonatal Kidneys-The Future Is Now? *J Clin Med*. 2019 Mar 24;8(3):407. doi: 10.3390/jcm8030407. PMID: 30909646; PMCID: PMC6463259.
19. Patriquin C, Leber B. Increased eculizumab requirements during pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: case report and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2015 Feb;3(2):88-91. doi: 10.1002/ccr3.161. Epub 2014 Oct 15. PMID: 25767703; PMCID: PMC4352359.
20. Li D, Wang L, Horiuchi I, Kimura SI, Chikazawa K, Kimura A, Sasaki S, Kuwata T, Takagi K. Preoperative administration of eculizumab to prevent surgery-triggered hemolysis during cesarean section with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Case Rep*. 2018 Jul 25;6(9):1807-1809. doi: 10.1002/ccr3.1707. PMID: 30214768; PMCID: PMC6132156.
21. Uptyamova EY, Golovin AA, Shifman EM. ANESTHETIC MANAGEMENT OF DELIVERY IN PATIENTS WITH COMPLEMENT-ASSOCIATED DISORDERS. CLINICAL OBSERVATION OF A PREGNANT WOMAN WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA. *Anesteziol Reanimatol*. 2017 Jan;62(1):56-60. English, Russian. PMID: 29932583.
22. Hallstensen RF, Bergseth G, Foss S, Jæger S, Gedde-Dahl T, Holt J, Christiansen D, Lau C, Brekke OL, Armstrong E, Stefanovic V, Andersen JT, Sandlie I, Mollnes TE. Eculizumab treatment during pregnancy does not affect the complement system activity of the newborn. *Immunobiology*. 2015 Apr;220(4):452-9. doi: 10.1016/j.imbio.2014.11.003. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25468724.
23. Morita Y, Nishimura J, Shimada T, Tanaka H, Serizawa K, Taniguchi Y, Tsuritani M, Kanakura Y, Matsumura I. Successful anticoagulant therapy for two pregnant PNH patients, and prospects for the eculizumab era. *Int J Hematol*. 2013 Apr;97(4):491-7. doi: 10.1007/s12185-013-1302-3. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23456264.
24. Ando Y, Kida M, Saika M, Chizuka A, Hangaishi A, Urabe A, Usuki K. [Pregnancy and delivery in a PNH patient treated with eculizumab]. *Rinsho Ketsueki*. 2014 Nov;55(11):2288-93. Japanese. PMID: 25501409.
25. Trayanov I, Pehlivanov B, Malinova M, Ivancheva H, Georgiev B. [A rare case of successfully pregnancy and delivery in a woman with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria]. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2014;53(8):27-9. Bulgarian. PMID: 25672087.