

Ghid practic de diagnostic și tratament în Hemoglobinuria Paroxistică Nocturnă

Cuprins

1. Definiția bolii
2. Tabloul clinic
3. Diagnostic
4. Evaluare inițială după confirmare
5. Tratament
6. Siguranță infecțioasă și ghid de vaccinare
7. Monitorizarea și managementul răspunsului insuficient
8. Tromboză și anticoagulare
9. Situații speciale
10. Anexe (tabele și algoritmi)

1. Definiția bolii

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală hematologică rară, dobândită, determinată de o mutație somatică a genei PIGA la nivelul celulei stem hematopoietice, ceea ce duce la deficitul proteinelor ancorate GPI pe suprafața eritrocitelor (în special CD55 și CD59). În absența acestor proteine protectoare, eritrocitele devin vulnerabile la activarea complementului, rezultând hemoliză intravasculară mediată de complement, cu manifestări tipice precum anemie hemolitică, episoade de hemoglobinurie, risc crescut de tromboză și frecvent asociere cu insuficiență medulară manifestată prin citopenii, HPN fiind adesea parte a spectrului de boli de „bone marrow failure” (ex. aplazia medulară, sindromul mielodisplazic).

1.1 Epidemiologie

HPN (hemoglobinuria paroxistică nocturnă) este o boală rară, cu o incidență estimată de 1,3 persoane la un milion la nivel mondial și o prevalență de 16 cazuri la un milion de locuitori. Unii autori indică faptul că acest număr este probabil subestimat, deoarece boala rămâne nediagnosticată la persoanele cu simptomatologie limitată sau la cele cu afecțiuni comorbide care maschează diagnosticul de HPN. În mod tipic, majoritatea pacienților se încadrează în intervalul de vârstă 30–40 de ani. Și copiii pot fi afectați de HPN, însă acest lucru este neobișnuit. De exemplu, conform unei analize a 1610 pacienți înregistrați în International PNH Registry în 2012, vârsta mediană a tuturor pacienților înregistrați a fost de 42 de ani, cu o durată a bolii de 4,6 ani. Intervalul de vârstă al pacienților din registru a fost de 3 până la 99 de ani.

1.2. Clasificare clinică

- HPN clasic hemolitic: hemoliză intravasculară dominantă, clone granulocitare/monocitare de obicei mari.
- HPN asociat cu insuficiență medulară: anemie aplastică (AA) sau MDS cu clonă HPN; citopenii pot domina tabloul.

- HPN subclinic: clonă mică, fără hemoliză clinică și fără complicații specifice HPN.

2.1. Tabloul clinic

Tabloul clinic în hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN/HPN) este heterogen și reflectă triada patognomonică a bolii: hemoliză intravasculară mediată de complement, tromboză și insuficiență medulară (bone marrow failure), cu grade variabile de suprapunere. Manifestările legate de hemoliză include anemie hemolitică cronică cu fatigabilitate marcată, dispnee, tahicardie, icter discret, hemoglobinurie (urini hipercrome, adesea mai evidente dimineața), precum și semne de hemoliză intravasculară (LDH crescut, haptoglobină scăzută). Depleția oxidului nitric prin hemoglobina liberă circulantă contribuie la distonie de musculatură netedă (durere abdominală colicativă, spasm esofagian/disfagie, durere toracică atipică) și disfuncție erectilă. Complicațiile de organ includ afectare renală (de la hemosideroză tubulară până la boală cronică de rinichi), hipertensiune pulmonară. Tromboza rămâne complicația majoră cu impact prognostic, frecvent venoasă și adesea în localizări neobișnuite (vene hepatice, vena porta, venele mezenterice, sindrom Budd–Chiari, tromboze cerebrale), putând reprezenta chiar prima manifestare a bolii. În formele asociate insuficienței medulare (de ex. asociere cu aplazie medulară/sindrom mielodisplazic), predomină citopeniile (anemie, trombocitopenie, leucopenie/neutropenie) și evenimentele infecțioase sau hemoragice, iar simptomatologia hemolitică poate fi mai puțin zgomotoasă.

Arhitectura clinică a bolii este definită de trei piloni fiziopatologici:

- Hemoliza Intravasculară (IVH): Liza eritocitară mediată direct de MAC, responsabilă pentru eliberarea hemoglobinei libere și epuizarea oxidului nitric.
- Trombofilia Severă: O stare pro-trombotică sistemică; tromboza rămâne principala cauză de mortalitate (40-67% din decese în era pre-eculizumab).
- Insuficiența Medulară: Asocierea intrinsecă cu anemia aplastică (AA) sau sindromul mielodisplazic (SMD).

Manifestări legate de hemoliză

Hemoliza intravasculară mediată de complement determină un tablou de anemie hemolitică cronică (fatigabilitate disproporționată, dispnee de efort, tahicardie, intoleranță la efort), uneori cu icter discret și episoade de hemoglobinurie(urină hipercromă, adesea mai evidentă matinal). Clinic pot coexista fenomene de hemoliză „breakthrough” (exacerbări simptomatice pe fondul terapiei anti-complement) și simptome secundare depleției de oxid nitric prin hemoglobina liberă circulantă, traduse prin distonie de musculatură netedă: durere abdominală colicativă, spasm esofagian/disfagie, durere toracică atipică, crampe, precum și disfuncție erectilă. În formele clasice, aceste manifestări se corelează frecvent cu severitatea hemolizei (ex. LDH semnificativ crescut).

Simptome în context trombotic

Tromboza reprezintă principala complicație cu impact prognostic în HPN, cu risc crescut atât pentru evenimente venoase, cât și arteriale, adesea în localizări neobișnuite: tromboze ale venelor hepatice (sindrom Budd–Chiari), tromboze porto-mezenterice/splenic, tromboze ale sinusurilor venoase cerebrale, tromboze venoase profunde/extinse și embolie pulmonară. Evenimentul trombotic poate fi manifestarea inaugurală, uneori în absența unei hemoglobinurii evidente. Riscul trombotic se asociază cu hemoliza activă, dimensiunea clonei (în special granulocitară/monocitară) și statusul

inflamator/endotelial, iar tabloul clinic poate include durere abdominală severă, hepatomegalie/ascită, cefalee neurologică acută, semne de hipertensiune portală sau dispnee acută.

Simptome în contextul insuficienței medulare

HPN și se asociază frecvent cu aplazia medulară și/sau neoplazii mielodisplazice; clinic domină citopeniile (anemie, trombocitopenie, neutropenie) cu consecințele lor: sindrom anemic, hemoragii muco-cutanate și susceptibilitate la infecții. În acest fenotip, componenta hemolitică poate fi mai puțin „zgomotoasă”, iar simptomatologia este adesea determinată de severitatea citopeniilor și de necesarul transfuzional. Suprapunerea HPN-AA/MDS impune o evaluare integrată (citometrie în flux, morfologie medulară, citogenetică/molecular) deoarece fenotipul clinic și riscul de complicații pot diferi semnificativ de HPN „clasic”.

Afectarea de organ

Afectarea de organ în HPN este consecința cumulativă a hemolizei cronice, microtrombozei și disfuncției endoteliale. Rinichiul este frecvent implicat, cu spectru de la hemosideroză tubulară și episoade de injurie renală acută până la boală cronică de rinichi. Apar complicații cardio-pulmonare, inclusiv hipertensiune pulmonară și remodelare vasculară, mai ales la pacienții cu hemoliză persistentă și/sau evenimente tromboembolice. La nivel hepatic pot apărea citoliză/colestază, hipertensiune portală și consecințe ale trombozelor splanhnice; clinic, acestea se pot manifesta prin hepatosplenomegalie, ascită, durere abdominală și sindroame de congestie. În ansamblu, afectarea de organ contribuie major la morbiditate și justifică evaluarea sistematică multidisciplinară (nefrologie, cardiologie/pneumologie, gastroenterologie/hepatologie) în formele simptomatice sau cu clone mari.

Oboseala (fatigabilitatea) este unul dintre cele mai frecvente și invalidante simptome în hemoglobinuria paroxistică nocturnă, fiind rezultatul unui cumul de mecanisme patofiziologice: anemia prin hemoliză intravasculară mediată de complement, inflamația cronică și consumul energetic crescut asociat eritropoiezei de stres, precum și depleția oxidului nitric prin hemoglobina liberă circulantă, cu disfuncție endotelială și hipoperfuzie tisulară. Clinic, fatigabilitatea se manifestă prin scăderea toleranței la efort, astenie disproporționată față de nivelul hemoglobinei (uneori prezentă chiar și la valori relativ conservate ale Hb), somnolență diurnă, dificultăți de concentrare și impact semnificativ asupra calității vieții, fiind corelată cu activitatea hemolitică (de ex. LDH crescut), necesarul transfuzional și prezența complicațiilor (tromboză, afectare renală). În era terapiei de inhibiție a complementului, reducerea hemolizei intravasculare se asociază frecvent cu ameliorarea rapidă a oboselii și a scorurilor de calitate a vieții, însă persistența fatigabilității impune evaluarea sistematică a hemolizei extravasculare, a deficitului de fier/folat, a disfuncției renale, a tulburărilor de somn și a comorbidităților cardio-pulmonare.

2.2 Indicații de testare pentru citometrie în flux cu sensibilitate înaltă

Recomandări:

- Anemie hemolitică Coombs-negativă (fără altă explicație) și/sau hemoliză intravasculară: LDH crescut, haptoglobină nedetectabilă, hemoglobinurie, reticulocitoză
- Tromboză neprovocată sau în localizări atipice (vene hepatice/portă/mezenterice/splenice, sinusuri venoase cerebrale), mai ales dacă coexistă LDH crescut sau citopenii.
- Screening la diagnostic în AA și SMD; retestare dacă apar semne de hemoliză, tromboză sau modificări clinice.

- Simptome sugestive (durere abdominală episodică, disfagie, disfuncție erectilă) în context de hemoliză sau citopenii.

3. Diagnostic

Testul standard

Diagnosticul se confirmă prin citometrie în flux pe cel puțin două linii celulare, demonstrând deficit de markeri GPI-ancorați (principiul 2×2). Ideal se include FLAER și cel puțin al doilea marker pentru liniile granulocitară și monocitară (CD157 pentru ambele linii, CD24 sau CD16 pentru granulocite, CD14 pentru monocite) și CD59 pentru linia eritocitară, care permite descrierea clonelor tip I, II și III. Sensibilitatea metodei trebuie să fie de peste 0,01%.

Descrierea rezultatului va fi pozitiv pentru HPN dacă se identifică clona majoră peste 1% pe minim două linii celulare.

Capcane frecvente

- Transfuziile sau crizele hemolitice recente pot subestima clonă HPN pe eritrocite; folosește granulocite/monocite pentru decizie.
- În citopenii severe, probele pot fi limitate; repetă testul când este posibil și corelează cu clinica.
- Teste genetice PIGA nu sunt necesare de rutină; se rezervă pentru situații atipice/în studii.

4. Evaluare inițială după confirmare

4.1. Obiective

- Definirea fenotipului (hemoliză, tromboză, insuficiență medulară).
- Evaluarea severității și a disfuncției de organ (rinichi, ficat, HT pulmonară).

4.2. Investigații recomandate

- Hemogramă completă + reticulocite.
- LDH, bilirubină, haptoglobină, hemoglobină liberă (dacă disponibil), monitorizare nivel inhibare complement : CH50
- Feritină și profil fier (pierderi urinare cronice pot induce deficit).
- Creatinină, eGFR; sumar urină/proteinurie dacă indicat.
- Doppler abdominal (vene hepatice/portă) la suspiciune clinică sau la debut cu risc trombotic.
- Evaluare medulară (aspirat medular/ biopsie osteomedulară, examen citogenetic/molecular) dacă există citopenii semnificative sau suspiciune AA/MDS.

5. Indicații de tratament cu inhibitori de complement

5.1. Principiu

Decizia de inițiere urmărește prevenirea complicațiilor majore (în special tromboza) și controlul hemolizei cu ameliorarea anemiei, necesarului transfuzional și simptomelor.

5.2. Criterii practice de inițiere

- hemoliză intravasculară semnificativă cu simptome (fatigabilitate severă, hemoglobinurie, dureri abdominale/disfagie) și/sau anemie relevantă clinic.

- necesar transfuzional recurent sau impact major asupra calității vieții atribuit hemolizei.
- tromboză acută sau antecedente de tromboză atribuită HPN (în asociere cu anticoagulare).
- prezența clonei majore >10% deficit GPI

6. **Tratament**

Deciziile terapeutice depind de simptomatologie și dimensiunea clonei. Pentru cazurile complexe, se recomandă prezentarea în cadrul conferinței virtuale online (bilunară) organizată pentru HPN și insuficiență medulară, facilitând deciziile de switch terapeutic.

- Terapie suportivă: Substituție de masă eritrocitară, suplimentare cu acid folic (1-5 mg/zi) și fier (cu monitorizarea feritinei pentru a evita supraîncărcarea sub tratament inhibitor)
- Anticoagularea: Recomandată pe termen lung post-tromboză. Pot fi utilizate DOAC, cu rezultate comparabile cu anticoagulantele clasice sub protecția inhibitorilor de complement

Terapie curativă: Transplantul de celule stem alogenice (SCT) rămâne singura opțiune curativă, dar cu risc major de morbiditate și mortalitate (supraviețuire 50-60%)

Clase terapeutice

- Inhibitori terminali (C5): eculizumab, ravulizumab, crovalimab.
- Inhibitori proximali: C3 (pegcetacoplan), factor B (iptacopan), factor D (danicopan - uz frecvent ca add-on la C5 pentru hemoliză extravasculară).

6.1 **Terapia de Prima Linie:**

6.1.1. Inhibitorii de Complement Terminal (C5)

Profiluri Farmacologice și Dozaje:

- Eculizumab : Administrare IV, 600 mg săptămânal (primele 4 săptămâni), urmat de 900 mg la fiecare 14 zile.
- Ravulizumab : Dozarea este strict dependentă de greutate:
 - 40–60 kg: 2400 mg doza de încărcare / 3000 mg mentenanță.
 - 60–100 kg: 2700 mg doza de încărcare / 3300 mg mentenanță.
 - ≥100 kg: 3000 mg doza de încărcare / 3600 mg mentenanță.
- Crovalimab : Anticorp monoclonal cu administrare subcutanată (SC) la 4 săptămâni.
 - Ziua 1 (IV): 1000 mg (40-100 kg) sau 1500 mg (≥100 kg).
 - Mentenanță (SC): 680 mg (40-100 kg) sau 1020 mg (≥100 kg).

6.1.2. Inhibitorii de Complement Proximal

- Iptacopan (Fabhalta): Detalii despre doza orală de 200 mg administrată de două ori pe zi
- Pegcetacoplan (Aspaveli): Regimul de perfuzie subcutanată de 1.080 mg de două ori pe săptămână.

Criterii de Eligibilitate: Inițierea este obligatorie pentru pacienții cu clonă majoră >10%, LDH >1,5x ULN și afectare de organ (anemie simptomatică, tromboză, insuficiență renală sau dureri abdominale/disfagie severă).

6.2. Dinamica Hemolizei sub Tratament: IVH vs. EVH

O limitare critică a inhibitorilor de terminali este persistența anemiei la diferite niveluri la aproximativ 80% dintre pacienți. Deși IVH este blocată eficient prin oprirea formării MAC, apare fenomenul de evadare proximală. *(In pofida tratamentului cu inhibitori ai C5 (C5i), normalizarea hemoglobinei (>135 g/L la bărbați și >115 g/L la femei) a fost observată doar la 20,4%, respectiv 20,3% dintre pacienți, la 12 și 24 de luni de la inițierea tratamentului cu C5i. Nivelul mediu al hemoglobinei la 12 și 24 de luni de la inițierea C5i a fost de 107,7 g/L, respectiv 108,6 g/L, iar peste un sfert dintre pacienți (26,7%) au continuat să necesite transfuzii în ultimele 12 luni de tratament cu C5i. Kelly RJ et al. Blood (2024) 143 (12): 1157–1166.)*

Hemoliza Extravasculară Iatrogenă- Sub blocada C5, eritrocitele HPN sunt protejate de liză, dar rămân vulnerabile la opsonizarea cu fragmente C3b. Sub acțiunea enzimatică a Factorului I, C3b este degradat în C3d. Aceste celule încărcate cu C3d sunt recunoscute de macrofagele din ficat și splină și distruse prematur. Markerul diagnostic standard este testul Coombs direct (DAT) pozitiv pentru C3d sub tratament cu eculizumab/ravulizumab.

6.3. Terapia de Linia a Doua:

Inhibitorii de Complement terminal:

- Ravulizumab : Dozarea este strict dependentă de greutate:
 - 40–60 kg: 2400 mg doza de încărcare / 3000 mg mentenanță.
 - 60–100 kg: 2700 mg doza de încărcare / 3300 mg mentenanță.
 - ≥100 kg: 3000 mg doza de încărcare / 3600 mg mentenanță.
- Crovalimab : Anticorp monoclonal cu administrare subcutanată (SC) la 4 săptămâni.
 - Ziua 1 (IV): 1000 mg (40-100 kg) sau 1500 mg (≥100 kg).
 - Mentenanță (SC): 680 mg (40-100 kg) sau 1020 mg (≥100 kg).
- **Alertă de Siguranță Clinică:** Studiul COMMODORE 1 a evidențiat apariția reacțiilor de hipersensibilitate de tip III (16%) la pacienții care fac tranziția de la eculizumab la crovalimab, din cauza legării simultane a ambelor medicamente pe epitopi diferiți ai aceleiași molecule C5, formând complexe imune tranzitorii.

Inhibitorii de Complement proximal:

Inhibitorii proximali vizează direct opsonizarea, oferind posibilitatea obținerii independenței transfuzionale complete prin blocarea simultană a IVH și EVH.

Agent	Țintă	Cale / Frecvență	Timp Înjumătățire (t1/2)	Rezultat Cheie (Creștere Hb)
Pegcetacoplan	C3 / C3b	SC / 2x pe săptămână	8 zile	+3,84 g/dL față de eculizumab (PEGASUS)

Iptacopan	Factor B	Oral / 2x pe zi	25 ore	92% pacienți ating creștere ≥ 2 g/dL (APPOINT)
Danicopan	Factor D	Oral / 3x pe zi	9 ore	+2,94 g/dL ca add-on la anti-C5 (ALPHA)

Profiluri Farmacologice și Dozaje:

- Iptacopan (Fabhalta): Detalii despre doza orală de 200 mg administrată de două ori pe zi și protocoalele specifice pentru trecerea de la inhibitorii terminali.
- Danicopan (Voydeya): Informații despre utilizarea sa ca terapie adăugată (add-on) la inhibitorii C5, începând cu o doză de 150 mg de trei ori pe zi și crescând la 200 mg dacă este necesar.
- Pegcetacoplan (Aspaveli): În primele 4 săptămâni, pegcetacoplan se administrează sub formă de doze subcutanate de 1 080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu pegcetacoplan.

7. Siguranță infecțioasă și vaccinări

Inhibarea complementului crește riscul de infecții cu bacterii încapsulate, în special meningococ. Vaccinarea și educația pacientului sunt obligatorii înainte/în jurul inițierii tratamentului.

7.1. Protocoale de Siguranță: Managementul Riscului Infecțios și BTH

Utilizarea oricărui inhibitor de complement impune standarde riguroase de protecție împotriva germenilor încapsulați, în special *Neisseria meningitidis*.

Recomandări :

1. Vaccinare și Booster: Administrarea obligatorie a vaccinurilor MenACWY și MenB cu minimum 2 săptămâni înainte de tratament. Revaccinarea (booster) este obligatorie la fiecare 3-5 ani.
 2. Profilaxie Antibiotică: Administrarea Penicilinei V sau a alternativelor este obligatorie în perioada peri-vaccinare.
 3. Cardul de Alertă (Patient Safety Card): Este imperativ ca pacientul să poarte în permanență cardul de alertă pentru a facilita intervenția rapidă în caz de febră sau sepsis.
- 7.2. Măsuri suplimentare
 - antibiotic profilactic la inițiere și/sau antibiotic de urgență în caz de sindrom febril ("pill in the pocket"), conform protocoalelor locale.
 - educația pacientului: prezentare la cea mai apropiată cameră de gardă în caz de sindrom febril, cefalee severă, rigiditate cervicală, erupții petesiale, frisoane.

8. Monitorizare și managementul răspunsului insuficient

8.1. Monitorizarea Eficacității:

- Evaluarea LDH și CH50 (activitatea complementului) imediat înainte de administrare tratament.
- Hb, reticulocite, LDH, bilirubină, haptoglobină; necesar transfuzional.
- Simptome: fatigue scale, hemoglobinurie, dureri abdominale/disfagie; calitatea vieții.
- Funcție renală și semne clinic sugestive pentru complicații trombotice.

8.2. Breakthrough hemolysis (BTH) sau Criza hemolitică intravasculară

Criza hemolitică intravasculară este definită ca LDH crescut $\geq 2 \times$ limita superioară a normalului (ULN) după reducerea anterioară a LDH la $< 1,5 \times$ ULN sub tratament, asociat cu ≥ 1 simptom sau semn nou ori agravat de hemoliză intravasculară:

- oboseală,
- hemoglobinurie,
- durere abdominală,
- dispnee,
- anemie,
- eveniment vascular major advers (MAVE, inclusiv tromboză),
- disfagie sau
- disfuncție erectile

Criza hemolitică intravasculară reprezintă reapariția hemolizei intravasculare, asociată cu reapariția simptomelor de PNH.

- Poate apărea sub toate tipurile de inhibitori ai complementului și la pacienți a căror boală a fost anterior controlată.
- Pentru ca hemoliza să fie clasificată drept criză, pacientul trebuie să fi avut anterior boala controlată sub tratament.
- Este un eveniment clinic semnificativ, care poate declanșa afectare renală, evenimente trombotice, hipertensiune pulmonară și/sau poate duce la spitalizare, afectând totodată oboseala și calitatea vieții (QoL).
- Criza hemolitică intravasculară poate apărea ca urmare a unor mecanisme farmacocinetice (PK) sau farmacodinamice (PD).

Ca urmare a mecanismelor farmacocinetice :

- Nivelurile medicamentului sunt prea scăzute pentru a menține o blocadă completă.
- Apare în tratamentul cu eculizumab, mai rar cu ravulizumab
- În cazul unei inhibiții proximale incomplete, există o relație exponențială între numărul de molecule C3 care „scapă” inhibiției și numărul de complexe de atac membranar formate, cu potențial de hemoliză intravasculară de tip breakthrough masivă.
- Hemoliza intravasculară breakthrough de mecanism farmacocinetic (PK), BT-IVH, la pacienții tratați cu eculizumab se gestionează prin creșterea dozei de eculizumab sau scurtarea intervalului dintre administrări
- Ca urmare a mecanismelor farmacodinamice :Există o creștere importantă a activării complementului, de obicei în prezența unei infecții bacteriene sau virale, a unei intervenții chirurgicale ori a sarcinii.

- Poate apărea cu orice inhibitor al complementului.
- Pași practici: confirmă hemoliza (LDH), evaluează aderența și momentul față de ultima doză, caută trigger-uri.

Managementul BTH pentru Pegcetacoplan:

Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile, dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN).

8.3. Anemie persistentă sub inhibitor C5: hemoliză extravasculară (EVH)

- Suspectează EVH dacă: persista anemia, reticulocitoză, bilirubină/LDH moderat crescute, DAT C3d pozitiv (dacă se testează).

9. Tromboză și anticoagulare

9.1. Tromboză acută

- tromboza în HPN este urgență: inițiază anticoagulare și tratează activ hemoliza cu inhibitor de complement (preferabil cât mai rapid la pacienții naivi de tratament).
- Investigații ținute în funcție de teritoriul. Trombozei (Doppler/CT/RMN)

9.2. Profilaxie primară

- nu se recomandă de rutină la pacienți bine controlați pe inhibitor C5.
- poate fi considerată individual la pacienții cu risc foarte înalt când terapia cu inhibitor de complement nu este disponibilă sau în perioade de risc tranzitoriu (perioperator, imobilizare, sarcină).

9.3. Profilaxie secundară și DOAC

- DOAC pot fi considerați pentru prevenția secundară la pacienți selectați cu boală bine controlată, cu evaluarea atentă a riscului hemoragic și a interacțiunilor.

10. Situații speciale

10.1. Sarcină

- management multidisciplinar; risc trombotic crescut matern și fetal.
- eculizumab este cel mai utilizat C5i în sarcină; poate necesita ajustări de doză/interval în trimestrul 3 sau la BTH.
- LMWH pe parcursul sarcinii și minimum 6 săptămâni postpartum

10.2. Switch între inhibitori C5 (inclusiv crovalimab)

- la comutarea între inhibitori C5 pot apărea reacții tranzitorii (ex. reacții de tip complex imun) care necesită tratament simptomatic și monitorizare.

- Planifică switch-ul, monitorizează clinic în primele săptămâni și raportează evenimentele conform farmacovigilenței.

11. Anexe

Anexa 1. Set minim de investigații la diagnostic

Domeniu	Investigații
Hemoliză/anemie	Hemogramă + reticulocite; LDH; bilirubină; haptoglobină; sumar urină; feritină/profil fier; B12/folat (după caz).
Funcție renală	Creatinină, eGFR; sumar urină/proteinurie (după caz).
Tromboză	Evaluare clinică; Doppler abdominal; imagistică țintită (CT/MR) dacă indicat.
Insuficiență medulară	Aspirat/biopsie medulară + examen citogenetic/molecular, dacă sunt prezente citopenii semnificative sau suspiciune AA/MDS.
Infecții/vaccinuri	Istoric vaccinal; plan de vaccinare meningococ (+/- pneumococ, Hib); educație pentru urgențe.

Anexa 2. Monitorizare sub terapie (exemplu practic)

Moment	Ce urmăresc	Acțiuni dacă anormal
Inițiere	Hb/reticulocite/LDH/bilirubină/haptoglobină, creatinină; simptome; status vaccinal	Completează vaccinări; plan antibiotic; educație urgențe
2-4 săptăm	Răspuns hemoliză (LDH), Hb; simptome; transfuzie	Evaluează BTH/aderență/trigger; ajustează interval/doză
Lunar 3 luni	Hb/retic/LDH; QoL; semne TE; funcție renală, CH50	Dacă anemia persistă: evaluează EVH și opțiuni (add-on/switch)
La 3-6 luni	Reevaluare globală; citometrie clonă (după context), CH50	Optimizează tratamentul; documentează în registru
Ulterior 1-3 luni	Stabilitate; screening complicații; vaccin rapel, CH50	Reevaluează riscul TE și comorbidități

Anexa 3. Algoritmi practici

Algoritm A: Suspiciune → Diagnostic

1. Identifică criteriile de suspiciune (hemoliză Coombs-negativă, tromboză atipică, AA/MDS low-risk).
2. Trimite citometrie în flux cu sensibilitate înaltă (granulocite + monocite +/- eritrocite; FLAER; regula 2x2).
3. Clasifică fenotipul (clasic hemolitic vs BMF-asociat vs subclinic).
4. Efectuează evaluarea inițială (hemoliză, tromboză/organ damage, rinichi, măduvă dacă citopenii).

Algoritm B: Decizia de tratament

5. HPN subclinic fără hemoliză: monitorizare periodică.
6. Hemoliză simptomatică și/sau necesar transfuzional: inițiază inhibitor de complement (C5i sau inhibitor proximal, după profil).
7. Tromboză acută: anticoagulare imediată + inițiere rapidă inhibitor de complement.
8. Anemie persistentă sub C5 (EVH): consideră danicopan add-on sau switch la inhibitor proximal.

Anexa 4. Algoritmul de Diagnostic: Criteriile CATCH și Standardele de Flux Citometrie

Suspiciunea clinică înaltă este piatra de temelie în identificarea pacienților. Standardul de aur impune utilizarea acronimului CATCH pentru a ghida testarea specifică.

Criteriu CATCH	Indicații de Testare	Date Clinice de Suport (Rationale)
Citopenii	Citopenii inexplicabile care impun examinare medulară.	LDH crescut, istoric de tromboză inexplicabilă.
Anemia Aplastică / MDS	Toți pacienții cu AA (la diagnostic și la 6 luni) sau MDS hipoplastic.	Identificarea clonelor mici care pot expanda sub imunosupresie.
Tromboză	Evenimente tromboembolice (TE) în site-uri neobișnuite (hepatic, cerebral, splenic).	TE recurente în ciuda anticoagulării; corelație cu hemoliza.
Coombs-negativă	Hemoliză cu test Coombs (DAT) negativ, fără cauză autoimună clară.	Bilirubină indirectă crescută, haptoglobină nedetectabilă.
Hemoglobinurie	Urină de culoare închisă (matinală), confirmată prin absența eritrocitelor la microscopie.	Confuzie frecventă cu hematuria microscopică; marker de IVH severă.

Validarea prin Citometrie de Flux: Este imperativă utilizarea testelor de înaltă sensibilitate (sensibilitate >0,01%). Protocolul standard utilizează markerul FLAER și anticorpi pentru granulocite (CD15, CD64, CD157) și eritrocite (CD59).

Anexa 5: Diagnostic de bază (Basic diagnostics)

Investigație	Note
Anamneză	Istoric de anemie, oboseală, hemoglobinurie, dureri abdominale, tromboze.
Examen fizic	Icter, semne de anemie sau tromboză, splenomegalie.
Laborator	Hemogramă, reticulocite, LDH, bilirubină, haptoglobină, sumar de urină.
Citometrie în flux	Standardul de aur pe sânge periferic (granulocite și reticulocite).
Ecografie	Doppler pentru venele hepatice, portă, splenice.

Anexa 6: Diagnostic extins (Extended diagnostics)

Investigație	Note
Profilul fierului	Feritină, fier, transferină.
Vitamine	Acid folic și Vitamina B12 plasmatică.
Parametri cardiaci	Pro-BNP (funcția ventriculului drept).
Parametri renali	Creatinină și clearance-ul creatininei.
Tipizare HLA	Pentru pacienții tineri, candidați la transplant.

Anexa 7: Indicații pentru testarea HPN (Flow cytometry)

Categorie Clinică	Criterii Specifice
Anemie hemolitică	Dobândită, cu test Coombs negativ.
Hemoliză intravasculară	Hemoglobinurie, haptoglobină nedetectabilă, LDH crescut.
Tromboze	Localizări atipice (cerebrale, abdominale, dermice) sau în prezența citopeniei/hemolizei.
Insuficiență medulară	Anemie aplastică documentată sau MDS cu risc scăzut.
Simptome asociate	Dureri abdominale recurente, disfagie sau disfuncție erectilă asociate cu semne de hemoliză.

Anexa 8: Inhibitori de complement aprobați EMA

Substanță	Mecanism / Țintă	Specificul Aprobării
Eculizumab (Soliris®, Bekemv®, Epysqli®)	Anti-C5 (Terminal)	HPN hemolitică simptomatică.
Ravulizumab	Anti-C5 (Terminal)	HPN hemolitică; administrare la 8 săptămâni.
Crovalimab	Anti-C5 (Terminal)	HPN hemolitică; administrare s.c. (auto-administrare).
Pegcetacoplan	Anti-C3 (Proximal)	Pacienți naivi sau switch de la inhibitori C5.
Iptacopan	Anti-Factor B (Proximal)	Pacienți naivi sau switch de la inhibitori C5.
Danicopan	Anti-Factor D (Proximal)	Doar ca terapie add-on la Eculizumab/Ravulizumab.

Anexa 9: Managementul la categorii speciale de populație și considerații curative

Indicație Clinică	Abordare Recomandată
Sarcina	Continuarea eculizumabului este esențială; >50% dintre paciente necesită ajustarea dozei/frecvenței în trimestrele 2/3.
Anticoagularea în Sarcină	Administrarea obligatorie de LMWH pe toată durata sarcinii și 6 săptămâni postpartum.
Transplantul Medular (ASCT)	Singura opțiune curativă, dar cu risc înalt. Rezervată pentru MDS/Leucemie sau insuficiență medulară severă.

Bibliografie

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (HPN). Onkopedia guideline. Berlin (DE): DGHO;
2. Röth A, Kulasekararaj AG, Scheinberg P, Nishimura JI. Crovalimab in the paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment landscape. *Immunotherapy*. 2024;16(20-22):1185-1196. doi:10.1080/1750743X.2024.2433410.

3. Kulasekararaj AG, Lazana I. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where are we going. *Am J Hematol*. 2023;98(Suppl 4):S33-S43. doi:10.1002/ajh.26882.
4. Therapeutic Guidelines Ltd. Iptacopan for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Aust Prescr*. 2025;48(5):184-186. doi:10.18773/austprescr.2025.040.
5. Moradi S, Khajeamiri Y, Zandi S, et al. Disease-modifying treatments in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review of economic evaluations. *Cost Eff Resour Alloc*. 2025. doi:10.1186/s12962-025-00702-z.
Notă: în PDF apare „article in press”; volum/pagini nealocate încă.
6. Kulasekararaj AG, et al. Managing transient immune complex reactions in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol*. 2025;16:1-14. doi:10.1177/20406207251359246.
7. Fattizzo B, Serpenti F, Giannotta JA, Barcellini W. Difficult cases of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: diagnosis and therapeutic novelties. *J Clin Med*. 2021;10(5):948. doi:10.3390/jcm10050948.
8. Peixoto VP, Prudêncio C, Vieira M. Exploring treatment strategies for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an overview of registered clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(6):935-945. doi:10.1080/03007995.2024.2354533.
9. Fahim SM, Makam AN, Suh K, Carlson JJ, Richardson M, Herce-Hagiwara B, Dickerson R, Pearson SD, Agboola F. Iptacopan and danicopan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Manag Care Spec Pharm*. 2024;30(6):618-623. doi:10.18553/jmcp.2024.30.6.618.
10. Godby RC, Shah S. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Mayo Clin Proc*. 2025;100(12):2206-2227. doi:10.1016/j.mayocp.2025.07.029.
11. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2021;137(10):1304-1309. doi:10.1182/blood.2019003812.
12. Kelly RJ, Holt M, Szer J. Pharmacological therapies in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: focus on complement inhibition. *Drugs*. 2025;85:1413-1428. doi:10.1007/s40265-025-02235-4.
13. Panse J, Han B, Cermak J, et al. Patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with crovalimab and approved C5 inhibitors in the phase III COMMODORE 2 and 1 studies. *Ann Hematol*. 2025;104:3199-3212. doi:10.1007/s00277-025-06449-0.
14. Kokoris S, Polyviou A, Evangelidis P, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (HPN): from pathogenesis to treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12104. doi:10.3390/ijms252212104.
15. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Drugs*. 2011;71(17):2327-2345. doi:10.2165/11208300-000000000-00000.
16. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
17. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804–2811.
18. Risitano AM, Marotta S. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2022
19. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
20. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-3709.
21. Risitano AM, Marotta S. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2022.

22. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
23. Risitano AM, et al. *How we treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*. *Br J Haematol*. 2022.
24. Brodsky RA. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Blood*. 2014;124(18):2804–2811.
25. Parker C, Omine M, Richards S, et al. *Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. *Blood*. 2005;106(12):3699–3709
26. Shah N, Bhatt H. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Last Update: July 31, 2023.
27. Kokoris S, et al. Thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): From Pathogenesis to Treatment. *Int J Mol Sci*. 2024;25(22):12104
28. Gurnari C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria–related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043-patient-year analysis. 2024