Cutaneous Manifestation of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria
Manifestações Cutâneas da Hemoglobinúria Paroxística Noturna

Teresa Silva[1], Elisa Caldeira[2], Catarina Nóbrega[2]

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired genetic defect of the hematopoietic stem cell characterized by a triad of hemolytic anemia, pancytopenia, and thrombosis. Cutaneous thrombosis is a rare manifestation of this disease. Herein, we report a case of a patient with PNH whose first and only symptom was localized severe cutaneous thrombosis with hemorrhagic necrosis. During the diagnostic workup, it was necessary to exclude possible causes of chronic hemolysis without anemia and also to perform the confirmatory genetic test. The patient was discharged anticoagulated and with a recommendation for oral corticosteroids at weaning until initiating targeted therapy with eculizumab. To date, only 15 cases of PNH-associated cutaneous thrombosis have been documented worldwide. This paper focuses on highlighting and describing a rare manifestation of this disease and reviewing the existing literature.

Keywords: Eculizumab; Hemoglobinuria, Paroxysmal/diagnosis; Hemoglobinuria, Paroxysmal/therapy.

Resumo

A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara, adquirida, da célula estaminal hematopoiética, caracterizada por anemia hemolítica, pancitopenia e trombose. A trombose cutânea constitui uma manifestação extremamente rara desta entidade clínica. Descreve-se o caso de uma doente cuja apresentação inicial foi uma trombose cutânea localizada grave com necrose hemorrágica, sem outras manifestações sistémicas evidentes. Durante a investigação diagnóstica, foi necessário excluir causas alternativas de hemólise crónica sem anemia e proceder à confirmação genética da doença. A doente teve alta sob anticoagulação e corticoterapia oral em desmame, tendo posteriormente iniciado terapêutica dirigida com eculizumab. Até à data, a nível mundial, encontram-se descritos apenas 15 casos de trombose cutânea associada à HPN. Este trabalho pretende salientar uma manifestação rara da doença e rever a literatura existente.

Palavras-chave: Eculizumab; Hemoglobinúria Paroxística/diagnóstico; Hemoglobinúria Paroxística/tratamento.

Introdução

A hemoglobinúria paroxística noturna é uma anemia hemolítica adquirida causada por uma mutação somática no gene *PIGA*, localizado no cromossoma X, responsável pela síntese da âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Esta alteração resulta na ausência de proteínas reguladoras do complemento na superfície dos eritrócitos, nomeadamente CD55 e CD59, conduzindo à ativação descontrolada do complemento e consequente hemólise intravascular.

Para além da hemólise, esta doença pode associar-se a falência medular e trombose venosa, sendo esta última a principal causa de morbilidade e mortalidade.[1] A incidência estimada é de 1 a 10 casos por milhão de habitantes, podendo estar subestimada devido a um subdiagnóstico.[2] Afeta predominantemente adultos jovens, sem predileção por sexo ou etnia. A apresentação clínica é heterogénea e frequentemente inespecífica, podendo atrasar o diagnóstico. O reconhecimento precoce é fundamental, dada a disponibilidade de terapêuticas eficazes, nomeadamente os inibidores do complemento.

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, 35 anos de idade, massagista de profissão, com antecedentes pessoais de aplasia medular idiopática previamente tratada com ciclosporina durante um período de quatro anos, diabetes gestacional e síndrome HELLP. Não apresentava história prévia de eventos trombóticos e encontrava-se sob contraceção oral combinada. Negava alergias medicamentosas conhecidas.

Recorreu ao serviço de urgência por aparecimento de equimoses localizadas bilateralmente nos lóbulos auriculares (Figs. 1A e 1B), associadas à presença de pápulas dispersas no tronco (Fig. 2A), membros superiores e região glútea (Fig. 2B), com uma evolução de aproximadamente duas semanas, bem como queixas de astenia. Referia, ainda, episódio prévio de diarreia autolimitada. Negava febre, consumo de álcool, drogas ou utilização recente de fármacos.

Do ponto de vista analítico, apresentava leucopenia de 4000/uL, hemoglobina de 12,8 mg/dL, volume corpuscular médio (VCM) de 92,6 fL, hemoglobina corpuscular média (HCM) de 30,4 pg, RDW de 14,7% e trombocitopenia de 116 000/uL, posteriormente confirmada por esfregaço de sangue periférico (ESP). A nível bioquímico, destacava-se

[1]Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Doutor Nélio Mendonça, Funchal, Portugal;
[2]Serviço de Medicina Interna, Hospital Doutor Nélio Mendonça, Funchal, Portugal

https://doi.org/10.24950/rspmi.2778



Figura 1 [A] e [B]: Apresentação inicial das lesões.

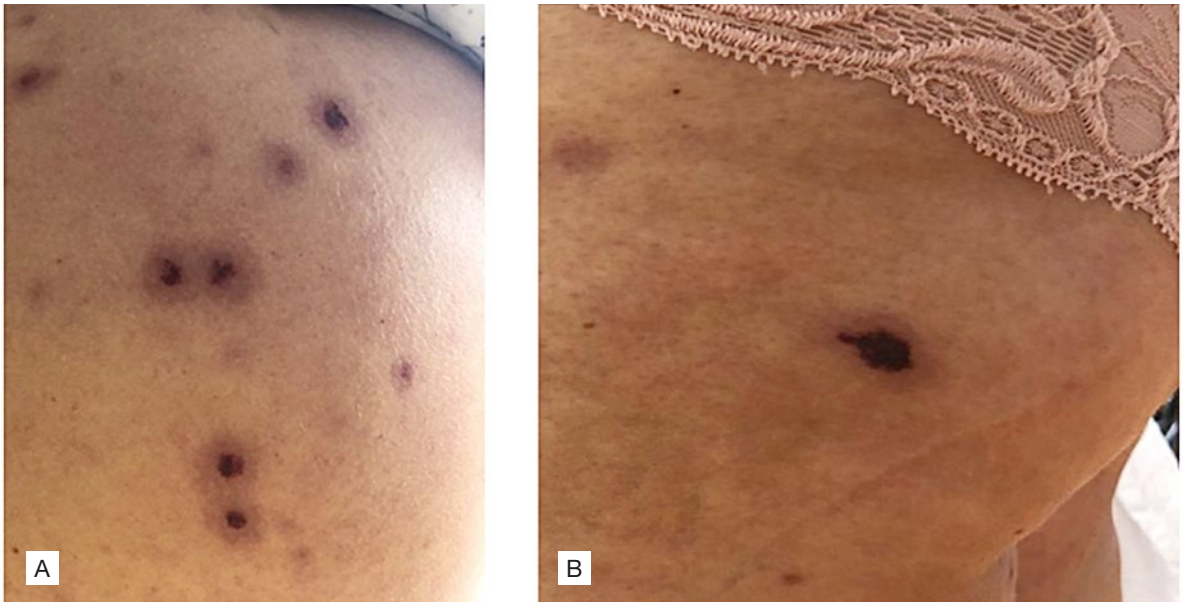


Figura 2 [A] e [B]: Apresentação inicial das lesões.

a elevação da lactato desidrogenase (LDH) para 1120 U/L e da creatina quinase (CK) para 251 U/L. Apresentava proteína C reativa (PCR) de 16,67 mg/L e velocidade de sedimentação (VS) de 20 mm. Não se verificaram alterações da função tiroideia (TSH 0,96 uUI/mL, T4 livre 1,2 ng/dL).

Durante o período de observação, verificou-se um agravamento rápido das lesões cutâneas, num intervalo de aproximadamente 12 horas, com extensão das equimoses e progressão para áreas de necrose (Figs. 3A e 3B), o que motivou o internamento em unidade de cuidados intermédios.

Perante a suspeita clínica de crioglobulinémia mista, foram iniciados pulsos de metilprednisolona na dose de 1 g/dia por via endovenosa. A doente cumpriu cinco dias deste esquema, tendo sido posteriormente efetuado desmame para metilprednisolona 40 mg bid durante quatro dias, seguido de 60 mg id durante mais quatro dias, com posterior transição para metilprednisolona oral 40 mg id. Perante a suspeita de síndrome antifosfolipídica (SAAF), iniciou hidroxicloroquina 400 mg/dia e colchicina 2 mg/dia com finalidade analgésica. Face a esta hipótese diagnóstica, foi também iniciada anticoagulação terapêutica com heparina de baixo peso molecular (HBPM) na dose de 80 mg de 12/12 horas.

Várias hipóteses diagnósticas foram excluídas após investigação etiológica detalhada:

- **Anemia hemolítica autoimune** – Teste de Coombs direto negativo a 4ºC, 37ºC e à temperatura ambiente; pesquisa



Figura 3 [A] e [B]: Evolução das lesões.

de anticorpos irregulares negativa a 4ºC e 37ºC; pesquisa de IgG, IgA, IgM, C3d e C3c negativa a 4ºC e 37ºC

- **Coagulopatias adquiridas** – *activated partial thromboplastin time* (aPTT) e tempo de protrombina (TP) dentro dos valores normais (INR 0,99, TP 12,1 segundos, aPTT 26 segundos, fibrinogénio 297 mg/dL)
- **Doença hemato-oncológica** – TC de corpo evidenciando "várias formações ganglionares ao longo das cadeias jugulocarotídeas e cervicais posteriores, sem critérios dimensionais de adenomegalia (…) baço com dimensões no limite superior da normalidade (13 cm de eixo longitudinal), de realce homogéneo; pequenas formações ganglionares na raiz do mesentério (…)"; mielograma com hiperplasia eritroide; imunofenotipagem com inversão da relação CD4/CD8, com aumento de linfócitos T e diminuição de células B; proteinograma normal, sem evidência de bandas monoclonais
- **Infeções bacterianas e virais** – vírus respiratórios negativos; EBV, CMV, HIV 1 e 2, VHC e VHB negativos; Treponema pallidum negativo; Mycoplasma negativo; Leishmania negativa; Bartonella negativo
- **Doenças autoimunes sistémicas** – ANA, anticorpos anti-dsDNA, ENA, anticorpos anti-membrana basal glomerular IgG, anti-mieloperoxidase IgG, anti-proteinase 3 IgG, ANCA IgG, anticardiolipina IgG e IgM, anti-beta2 glicoproteína IgG e IgM, anti-CCP IgG, anti-gliadina desaminada IgG e IgA, anti-transglutaminase tecidular IgG e IgA, todos negativos

A equipa de Dermatologia procedeu à realização de biópsia cutânea de uma das pápulas, tendo adicionalmente recomendado profilaxia antibiótica tópica com ácido fusídico nas lesões necróticas localizadas em ambos os lóbulos auriculares.

A terapêutica com colchicina e hidroxicloroquina foi suspensa ao fim de dez dias, por ausência de regressão das lesões cutâneas.

Após discussão multidisciplinar, a doente iniciou tratamento em câmara hiperbárica, apresentando evolução clínica favorável.

Durante o internamento, destacaram-se vários achados analíticos relevantes, nomeadamente presença de corpos de Heinz, diminuição da haptoglobina, elevação da LDH, reticulocitose, hiperbilirrubinémia indireta e hemosiderinúria positiva, compatíveis com hemólise intravascular oxidativa crónica, ainda que na ausência de anemia.

Neste contexto, foram excluídas hemoglobinopatias (HbA e HbA2 normais, HbF 0); no entanto, não foi possível excluir patologia da membrana eritrocitária (esferocitose, eliptocitose, estomatocitose) ou enzimática (défice de glicose-6-fosfato desidrogenase; deficiência de piruvato quinase), nem crioglobulinemia, por limitações de meios hospitalares disponíveis.

Foi igualmente enviada amostra de sangue para um laboratório externo com o objetivo de pesquisar mutações associadas à HPN.

No nono dia de internamento, o resultado da biópsia cutânea revelou uma vasculite de padrão neutrofílico, não permitindo esclarecer o diagnóstico diferencial entre HPN e crioglobulinemia.

Cinco dias mais tarde, foi obtido resultado positivo para a presença de clone de HPN com identificação de mutação somática no gene *PIGA*, localizado no cromossoma X, na banda Xp22.2, sendo a sua caracterização por citometria de fluxo apresentada na Tabela 1.

Tabela 1: Citometria de fluxo.

Hemoglobinúria Paroxística Nocturna - Eritrocitos Produto: Sangue Periférico (HO)
Relatório Foi efectuada a pesquisa de antigénios de superfície associados ao glicofosfatidilinositol (GPI), nomeadamente CD16, CD24, FLAER em granulócitos, CD14, FLAER em monócitos e CD55, CD59 em eritrócitos.
Conclusão Esta análise revelou a presença de um clone HPN em: - Granulócitos = 32,4 % - Monócitos = 68,1 % - Eritrócitos = 24,6 % - tipo II = 23,5 % - tipo III = 1,1 %

Nota: Os valores apresentados referem-se à % do clone HPN em cada uma das populações e não na celularidade total.

EVOLUÇÃO E TRATAMENTO

A doente foi submetida a 8 sessões de oxigenoterapia hiperbárica, com melhoria parcial das lesões cutâneas (Figs. 4A e 4B).

Teve alta após 22 dias de internamento hospitalar com seguimento em consulta de hematologia e medicina interna.

Análises à data de alta: leucócitos 8000/uL, hemoglobina 13,4 mg/dL, VCM 95,5 fL, HCM 31,0 pg, RDW 16,1%, plaquetas 105 000/uL, tempo de protrombina 10,1 seg, INR 0,87, LDH 461 U/L, CK 27 U/L, PCR 0,60 mg/L.

Manteve anticoagulação com enoxaparina 80 mg 12/12h e corticoterapia oral em esquema de desmame: manteve metilprednisolona 40 mg id durante 36 dias, reduziu posteriormente para metade durante 22 dias tendo sido posteriormente suspensa.

Visto a doente ter uma apresentação inicial de trombose cutânea sem evidência de insuficiência da medula óssea (medulograma com celularidade normal para a faixa etária, apenas com hiperplasia eritróide), optou-se pelo início de anticorpo monoclonal disponível na unidade hospitalar, o eculizumab. Previamente realizou a vacina meningocócica.

Iniciou eculizumab segundo o seguinte esquema[3]:

- 600 mg intravenosos semanalmente durante quatro semanas
- 900 mg na quinta semana
- Manutenção com 900 mg de duas em duas semanas até à data.

EVOLUÇÃO E SEGUIMENTO

Ao fim de dois meses, observou-se resolução completa das lesões cutâneas, com cicatrização residual e discreta perda de tecido nos lóbulos auriculares (Figs. 5A e 5B). A anticoagulação e corticoterapia foram suspensas, embora persistissem efeitos secundários associados (morfotipo cushingoide com aumento de peso, astenia e sudorese profusa, não tendo ainda voltado à sua atividade profissional). Suspendeu seguimento em consulta de medicina interna após 6 meses, mas mantém seguimento regular em consulta de hematologia.

Discussão

A HPN é uma doença hematológica rara, adquirida, resultante de mutações somáticas no gene *PIGA*, localizado no



Figura 4 [A] e [B]: Após corticoterapia e oxigenoterapia hiperbárica.

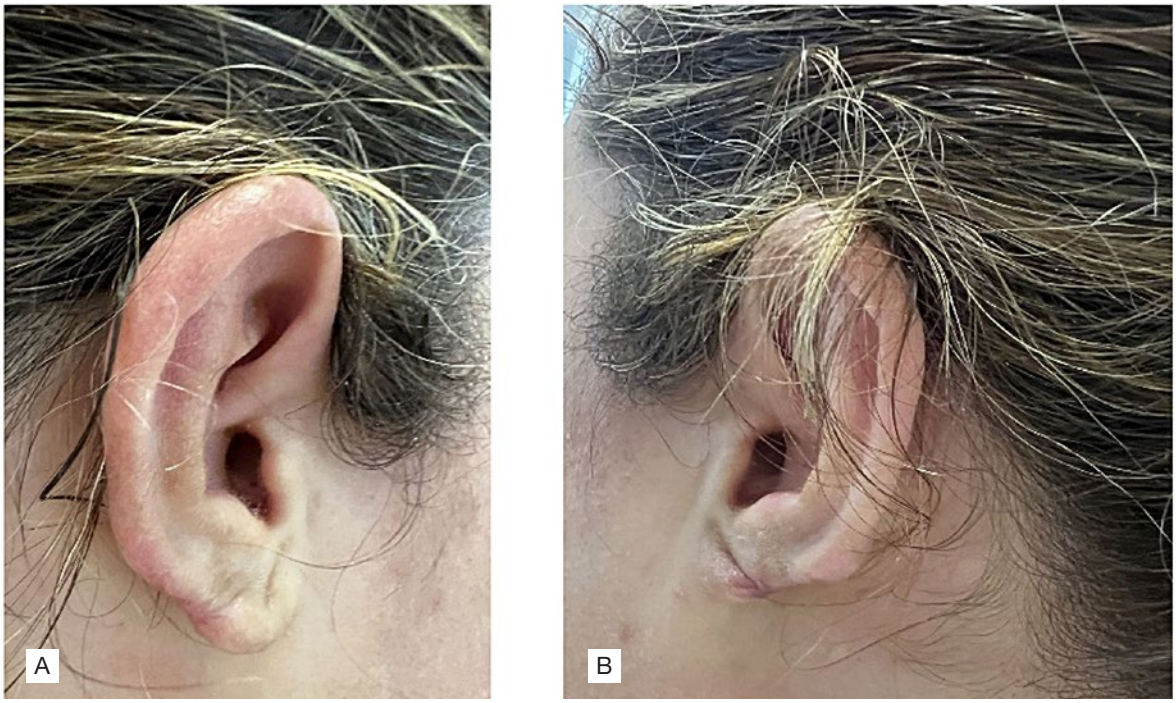


Figura 5 [A] e [B]: Dois meses após alta, sob anticoagulação e terapêutica com eculizumab.

cromossoma X, que comprometem a síntese da âncora de GPI. Essa âncora é responsável por fixar à membrana celular proteínas reguladoras do sistema complemento, entre elas CD55 e CD59, cuja deficiência torna as células sanguíneas — especialmente os eritrócitos — suscetíveis à lise mediada pelo complemento. Essa hemólise intravascular crónica constitui a base fisiopatológica da síndrome, que se manifesta com anemia hemolítica, hemoglobinúria, dor abdominal, disfunção erétil, disfagia e tromboses em localizações atípicas.[1,2] O local mais comum de trombose venosa é no sistema venoso profundo dos membros inferiores, mas também pode desenvolver-se em locais incomuns, como veias hepáticas, mesentéricas, cerebrais e cutâneas, representando a principal causa de complicações graves e mortalidade. O risco de trombose é diretamente proporcional ao tamanho do clone de HPN e ao grau de hemólise.[1] Lesões cutâneas associadas à HPN são extremamente raras. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na plataforma PubMed e até à data, apenas quinze casos de trombose cutânea associada à HPN foram reportados a nível mundial (Tabela 2).

A apresentação clínica heterogénea da HPN impõe dificuldades diagnósticas, sendo fundamental diferenciá-la de outras causas de anemia hemolítica adquirida, como anemia hemolítica autoimune (teste de Coombs positivo), hemoglobinúrias secundárias a fármacos ou infeções virais, e síndromes de falência medular como a anemia aplástica e a síndrome mielodisplásica. A citometria de fluxo é atualmente o *gold standard* de diagnóstico, permitindo a deteção de clones deficientes em GPI mesmo em pequena quantidade.[1,2]

No caso descrito, foram realizadas inicialmente corticoterapia e anticoagulação, seguidas de oxigenoterapia hiperbárica e, por fim, início de terapêutica dirigida com eculizumab. O uso inicial de corticoides justificou-se face à suspeita de crioglobulinemia mista. A anticoagulação é importante visto que a HPN é uma doença altamente pró-trombótica e a trombose é uma das principais causas de morte.

A terapêutica com câmara hiperbárica neste caso foi introduzida face às manifestações cutâneas trombóticas isquémicas, visto que esta terapêutica tem potencial de melhorar a perfusão e a oxigenação celular e de promover a cicatrização tecidual. Embora esta abordagem não atue sobre a fisiopatologia fundamental da HPN, há relatos do seu uso adjuvante em casos com necrose isquémica secundária a trombose.[4]

Em relação ao eculizumab, este é um anticorpo monoclonal anti-C5 que bloqueia a ativação terminal do complemento, impedindo a formação do complexo de ataque à membrana (MAC) e reduzindo significativamente a hemólise intravascular. O eculizumab altera drasticamente o curso natural da doença, reduzindo os sintomas e as complicações da mesma e melhorando significativamente a sobrevivência.[3,5]

Casos refratários ou com hemólise extravascular residual podem beneficiar de terapias emergentes, como o ravulizumab (anticorpo de meia-vida prolongada)[6] ou o pegcetacoplan, que inibe o complemento a montante (C3).[7]

O caso descrito representa bem o curso clínico progressivo da HPN, em que a terapêutica empírica inicial foi gradualmente substituída por intervenções mais específicas à luz de confirmação diagnóstica. Evidencia também a importância de uma abordagem multidisciplinar para otimizar o prognóstico e prevenir complicações trombóticas fatais.

Tabela 2: Casos descritos na literatura de manifestações cutâneas na HPN.

Nº de caso	Idade/ Sexo	Manifestações cutâneas	Localização	Sintomas associados/ Sinais	Diagnóstico	Abordagem	Follow-up / Resposta
1. Rietschel *et al*[8]	28/F	Pápulas com evolução para placas, necrose e bolhas	Flancos e pernas	Dor abdominal; Febre	Testes clássicos (Ham/sacarose) + clínica	Tx de suporte: Esteróide sistémico; Dipiridamol;	Melhoria do Rash; Necessidade de desbridamento cirúrgico de escaras
2. White *et al*[9]	40/M	Múltiplas placas urticariformes; Bolhas tensas	Tronco	Anemia hemolítica ; Trombose mesentérica; Derrame pleural	Hemólise + citometria de fluxo (CD55/CD59)	Tx de suporte: Esteróide sistémico; imunossupressão empírica com ciclosporina A ; HBPM	ND; Resolução completa da hiperpigmentação
3. Cholez *et al*[10]	70/F	Placas necróticas	Lóbulos auriculares e extremidades	Síndrome mielodisplásica; infeção (Parvovírus B19)	Serologia viral + HPN por citometria de fluxo	Tx de suporte: Corticóide ev; Anticoagulação	ND; Melhoria das lesões cutâneas apesar de perda dos lóbulos auriculares
4. Alves *et al*[11]	64/M	Placas eritematosas a violáceas bem demarcadas	Pescoço e tronco	Pancitopénia	Biópsia cutânea (trombose) + citometria de fluxo	Tx de suporte: Enoxaparina 1 mg/kg duas vezes/dia	Cicatrizado com algumas sequelas
5. Watt *et al*[12]	29/F	Pequenas lesões purpúricas não descoráveis à pressão	Dorso	Febre; Edema da articulação femoro-tibio-patelar	Clínica + confirmação de HPN por citometria de fluxo	Tx de suporte: Antibiótico; Antivírico; Corticóide sistémico;HBPM seguida de varfarina; Proteína C ativada recombinante	Resolução completa das lesões cutâneas sem formação de cicatriz
6. Salim *et al*[13]	24/F	Rash cutâneo doloroso	Generalizado	Síndrome Budd-Chiari; Anemia; Trombocitopénia ligeira	Clínica + citometria de fluxo	Tx de suporte: Antibióticos; Corticóide sistémico; HBPM; Tx dirigida: 4 doses de eculizumab (indução)	Morte 2ª a sépsis por úlcera cutânea e insuficiência hepática
7. Hsieh *et al*[14]	53/F	Placas violáceas com necrose central e bolhas	Região malar e pavilhão auricular bilateral	Anemia aplástica; Febre	Biópsia cutânea + citometria de fluxo (clone HPN)	Tx de suporte: Antibióticos; Corticóide sistémico; Tx dirigida: Eculizumab	Resolução parcial com formação de escara
8. Rompoti *et al*[15]	63/M	Rash bem demarcado doloroso com progressão para púrpura reticular com bolhas hemorrágicas e múltiplas áreas necróticas bem-demarcadas	Tronco, escalpe e extremidades superiores e inferiores	Trombose da veia safena parva direita	Clínica + confirmação laboratorial de HPN	Tx de suporte: Corticóide sistémico; HBPM 2id; Tx dirigida: Eculizumab	Resolução do rash; Placas hemorrágico-necróticas foram excisadas cirurgicamente
9. Otters *et al*[16]	38/F	Rash macular com evolução para equimoses dolorosas	Tronco, pescoço e braços	Febre e fadiga	Citometria de fluxo	Tx de suporte: Ácido fólico e ferro fumarato (pela anemia mista); Antagonista da vitamina K; Tx dirigida: Eculizumab	Resolução completa das lesões cutâneas sem escara
10. Nagase *et al*[17]	63/M	Púrpura com bolhas hemorrágicas com evolução para úlceras e necrose	Abdómen, dorso, extremidades	Febre; anemia; trombocitopénia; PCR elevada	Biópsia + citometria de fluxo	Tx de suporte: Corticóide sistémico 1mg/kg	Desbridamento e enxertagem cutânea
11. Yamada *et al*[18]	44/M	Placas purpúricas bem demarcadas e dolorosas com bolhas hemorrágicas que progrediram para úlceras e necrose	Quadrantes abdominais inferiores – dermátomos	Dorsalgia; febre; pancitopenia; PCR elevada; LDH e D-dímeros elevados	Biópsia (trombose vascular) + citometria de fluxo	Tx de suporte: Transfusão de hemocomponentes; Antibióticos; Anticoagulação	Resolução das úlceras necróticas
12. Martinez-Mera *et al*[19]	47/F	Placas eritematosas edematosas e dolorosas com bolha violácea no centro	Região dorsal do braço esquerdo	Hipoplasia medular; Febre	Clínica + microbiologia + HPN por citometria de fluxo	Tx de suporte: Ciclosporina A (imunomodulação da falência medular); Antibiótico; Tx dirigida: Eculizumab	Resolução total

F= feminino; M= masculino; Tx= terapêutica; ND= não disponível.

Tabela 2: Casos descritos na literatura de manifestações cutâneas na HPN. (Continuação)

Nº de caso	Idade/ Sexo	Manifestações cutâneas	Localização	Sintomas associados/ Sinais	Diagnóstico	Abordagem	Follow-up / Resposta
13. Otal *et al*[20]	35/NI	Múltiplas placas purpúricas com bolha hemorrágica central e necrose	Flancos e pernas	Dor abdominal; Febre	Testes clássicos (Ham/sacarose) + clínica	Tx de suporte: Esteróide sistémico; Dipiridamol;	Melhoria do Rash; Necessidade de desbridamento cirúrgico de escaras
14. Nara *et al*[21]	40/M	Equimoses, edema e eritema cutâneo	Couro cabeludo, face, pescoço, tórax, abdómen	Odinofagia; Febre; Anemia; Trombocitopénia	Citometria de fluxo	Tx suporte: Corticóide sistémico; Anticoagulação	Enxerto cutâneo na região do couro cabeludo
15. Caso atual	35/F	Equimoses que evoluíram para necrose e pápulas dispersas	Lóbulos auriculares bilaterais, Tronco, dorso e braços	Aplasia medular ; Fadiga	Clínica + biópsia + citometria de fluxo	Tx de suporte: HBPM; Corticóide sistémico; Oxigenoterapia hiperbárica; Tx dirigida: Eculizumab	Melhoria das lesões cutâneas com formação de cicatriz; perda mínima do lóbulo auricular esquerdo

F= feminino; M= masculino; Tx= terapêutica; ND= não disponível.

Conclusão

A HPN deve ser considerada no diagnóstico diferencial de trombose cutânea inexplicada, mesmo na ausência de anemia evidente ou de manifestações hematológicas clássicas. Este caso reforça a natureza heterogénea da doença e a importância do reconhecimento de apresentações clínicas atípicas, particularmente quando as lesões cutâneas representam a manifestação inicial. A integração dos achados clínicos com uma investigação laboratorial dirigida, nomeadamente através de citometria de fluxo, é essencial para um diagnóstico precoce e preciso. Adicionalmente, destaca-se o papel central da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes, nomeadamente a ativação desregulada do complemento e o estado pró-trombótico associado. A introdução atempada de terapêutica dirigida, como o eculizumab, aliada a medidas de suporte adequadas, é determinante para a redução das complicações trombóticas, controlo da hemólise e melhoria significativa do prognóstico destes doentes ■

Contributorship Statement

TS, CN – Article design, manuscript writing and revision.
EC – Manuscript design, manuscript revision, and bibliography.
All authors approved the final version to be published.

Declaração de Contribuição

TS, CN – Design do artigo, redação e revisão do manuscrito.
EC – Design do manuscrito. Revisão do manuscrito. Bibliografia.
Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer-reviewed.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.
Apoio Financeiro: Este trabalho não recebeu qualquer subsídio, bolsa ou financiamento.
Proveniência e Revisão por Pares: Não solicitado; revisão externa por pares.

© 2026 Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. This is an open-access article under the CC BY-NC 4.0. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.
© 2026 Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC 4.0. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

Corresponding author / Autor correspondente:

Teresa Silva - tmcgs040997@gmail.com - +351 964344788
Hospital Doutor Nélio Mendonça: Funchal, Madeira, PT
Avenida Luís de Camões, n.º 57 – 9004-514 Funchal, Madeira, Portugal

Recebido / Received: 10/09/2025
Aceite / Accepted: 27/05/2026
Publicado / Published: ahead of print: 16/11/2026

REFERÊNCIAS

1. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106:3699-709. doi: 10.1182/blood-2005-04-1717.
2. Hill A, DeZern A, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17028. Doi:10.1038/nrdp.2017.28
3. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162:62-73. doi: 10.1111/bjh.12347.
4. Kranke P, Bennett MH, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. Cochrane Database Syst Rev.

2015;2015:CD004123. doi:10.1002/14651858.CD004123.pub4
5. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117:6786-92. doi: 10.1182/blood-2011-02-333997.
6. Röth A, Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Brodsky RA, Schrezenmeier H, Griffin M, et al. Long-term efficacy and safety of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2020;105:e230–3. doi:10.3324/haematol.2019.236117
7. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384:1028–37. doi:10.1056/NEJMoa2029073.
8. Rietschel RL, Lewis CW, Simmons RA, Phyliky RL. Skin lesions in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Arch Dermatol. 1978;114:560e3.
9. White JM, Watson K, Arya R, du Vivier AW. Haemorrhagic bullae in a case of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Clin Exp Dermatol 2003;28:504e5.
10. Cholez C, Schmutz JL, Hulin C, Hesse JY, Barbaud A. Cutaneous necrosis during paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: role of parvovirus B19? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19:381e2.
11. Alves J, Barreiros H, Matos D, Coelho R. Cutaneous thrombosis related to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical report. Dermatol Online J. 2012;18:13.
12. Watt SG, Winhoven S, Hay CR, Lucas GS. Purpura fulminans in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2007;137:271. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06522.x.
13. Salim O, Yücel OK, Karatas G, Alan S, Bassorgun CI, Undar L. Cutaneous thrombosis as the presenting finding of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2015;171:296. doi: 10.1111/bjh.13589.
14. Fu-Nien H, Tsai-Yun C Lee J. Severe cutaneous thrombosis with hemorrhagic necrosis in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report and review of literature. Dermatol Sinica. 2017;35. Doi:10.1016/j.dsi.2017.01.006.
15. Rompoti N, Hillen U, Rösch A, Dissemond J. Purpura fulminans related to paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Eur J Dermatol. 2016;26:397-8. doi: 10.1684/ejd.2016.2786.
16. Otters EF, Zarafonitis G, Steenbergen EJ, van der Valk PG, Muus P. Rapidly evolving skin manifestations due to progressive thrombosis in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria resolved with prompt initiation of eculizumab. Br J Dermatol. 2014;171:908-10. doi: 10.1111/bjd.13033.
17. Nagase K, Okawa T, Otsu M, Miura Y, Misago N, Narisawa Y. Extensive cutaneous ulcerations and necrosis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Arch Dermatol. 2012;148:660-2. doi: 10.1001/archdermatol.2011.3536.
18. Yamada T, Kurashige Y, Tokuyama M, Kawai M, Ota T, Ikoma N, et al. Zonal cutaneous ulceration and necrosis of the lower abdomen due to cutaneous thrombosis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Dermatol. 2017;44:1073-4. doi: 10.1111/1346-8138.13646.
19. Martinez-Mera C, Montes-Torres A, Gordillo-Vélez C, Sánchez-Pérez J. Ecthyma Gangrenosum in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Acta Haematol. 2018;140:166-8. doi: 10.1159/000492739.
20. Otal V, Braccia V, Bertaina C, Gorosito M, Bussy R, Molteni A. Cutaneous thrombosis associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Abstracts 24th World Congress of Dermatology Milan 2019.
21. Nara T, Kimori S, Nakamichi H, Ikeda Y, Akaogi T, Kurita M, et al. Extensive purpura in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Am Acad Dermatol. 2005;53:1090-2. doi: 10.1016/j.jaad.2005.07.049.