

## HEMATOLOGÍA

## HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Víctor Andrés García Rojas\*  
Gustavo Adolfo Mora Hernández\*\*

## SUMMARY

**Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a rare acquired chronic hemolytic anemia, which affects both sexes with equal frequency. It occurs at any age and more frequently in Southeast Asian countries. It is the result of non malignant clonal expansion of hematopoietic progenitor cells. It is characterized by intravascular hemolytic anemia, recurrent thrombosis and a variable component of bone marrow failure. It is associated with other hematologic disorders such as aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Flow cytometry is the**

**method of choice for diagnosis. Eculizumab and allogeneic bone marrow transplantation is the only effective therapies.**

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una anemia hemolítica crónica adquirida rara, de curso clínico extremadamente variable. Se presenta frecuentemente asociada a neutropenia y trombocitopenia, y surge en asociación con otras enfermedades hematológicas, especialmente con síndromes

de insuficiencia medular como anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos. Es aún considerada un tipo de trombofilia adquirida, presentándose con trombosis venosas variadas, con especial predilección por trombosis de venas hepáticas e intraabdominales, su principal causa de mortalidad<sup>1</sup>. Es consecuencia de la expansión clonal no maligna de células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen PIG-A (fosfatidilinositol glucano, clase A), situado en el brazo

\* Residente de Medicina Interna. Hospital México CCSS. Sistema de Estudios de Posgrado Universidad de Costa Rica. E-mail: vicandgr@hotmail.com.

\*\* Residente de Medicina Interna. Hospital México CCSS. Sistema de Estudios de Posgrado Universidad de Costa Rica. E-mail: drgustavomora@gmail.com.

corto del cromosoma X. Como consecuencia de la misma, las células afectadas son deficientes en una serie de proteínas que se anclan a la membrana a través del glucosilfosfatidil-inositol (GPI). Entre ellas, se encuentran la glucoproteína CD59, también conocida como MIRL (*membrane inhibitor of reactive lysis* por sus siglas en inglés o inhibidor de la lisis reactiva de membrana); y CD55 conocida como DAF (*Complement decay-accelerating factor* o factor acelerador de la degradación del complemento). Estas glucoproteínas son reguladoras fisiológicas de la actividad lítica del complemento y su déficit provoca la existencia de hemólisis intravascular crónica, característica de la hemoglobinuria paroxística nocturna. El diagnóstico clásico de la HPN se ha basado en pruebas que demuestran el incremento de la sensibilidad de los hematíes a la lisis mediada por complemento y en la citometría de flujo.<sup>17,20</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 2-6 casos por millón de habitantes. Afecta con igual frecuencia a varones y mujeres, y puede manifestarse a cualquier edad. Aunque no se ha observado predisposición familiar ni racial, se describe

con mayor frecuencia en algunos países del sudeste asiático, al igual que ocurre con la anemia aplásica. Es una enfermedad crónica, cuya supervivencia desde el diagnóstico se estima en 10-15 años y puede incluso descender hasta 8 años en enfermos no tratados. En estos pacientes, la muerte se produce principalmente por trombosis o complicaciones derivadas de citopenias progresivamente más marcadas. La transformación a leucemia aguda es poco frecuente (< 5% de los casos) y se ha descrito la remisión espontánea con recuperación de un estado de normalidad en alrededor de un 15% de los casos.<sup>7</sup> Un esquema de clasificación propuesto por International Paroxymal Nocturnal Hemoglobinuria Interest Group, incluye 3 categorías principales. La primera corresponde a variante clásica, la cual incluye pacientes con manifestaciones hemolíticas y trombóticas; en segundo lugar, en el contexto de otros desórdenes primarios de la médula ósea como anemia aplásica o síndrome mielodisplásico; finalmente tenemos la enfermedad subclínica, en donde los pacientes poseen pocas clonas de células afectadas, pero sin evidencia clínica o en laboratorio de hemólisis o trombosis.<sup>16</sup>

## PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

El trastorno básico responsable de la hemólisis intravascular característica es la excesiva sensibilidad de las células hematológicas al complemento. La hemólisis en HPN es mediada por complemento y es resultado directo de la lisis de células que presentan deficiencia de proteínas reguladoras de este. La enfermedad empieza con la expansión de células madre hematopoyéticas que tienen deficiencia severa o ausencia de GPI, un glicolípido que ancla más de 150 diferentes proteínas a la superficie celular. Esta deficiencia en virtualmente todos los casos es el resultado de una mutación somática en PIG-A, un gen ligado al X cuyo producto es requerido para el primer paso en la biosíntesis de GPI. Esto resulta en deficiencia de proteínas inhibitoras del complemento CD55 y CD59, permitiendo la hemólisis crónica mediada por complemento de los eritrocitos deficientes de GPI, como también plaquetas, monocitos y granulocitos.<sup>2</sup>

## CUADRO CLÍNICO

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por una anemia hemolítica intravascular, tendencia a la trombosis y

un componente variable de insuficiencia medular.<sup>19</sup> La anemia frecuentemente es multifactorial y puede resultar de hemólisis y fallo de la médula ósea. Un elevado conteo de reticulocitos y el incremento de 10 veces en los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) es común en la variante clásica. Además la HPN se asocia a otros desórdenes medulares primarios, usualmente anemia aplásica, donde la anemia es primariamente debida a fallo medular; por tanto, estos pacientes presentan médulas hipocelulares, trombocitopenia más severa, bajo conteo de reticulocitos y niveles de LDH poco elevados o normales.<sup>3</sup> La trombosis conlleva a morbilidad severa y es la más importante causa de mortalidad. Puede ocurrir en cualquier sitio, siendo la trombosis venosa más común que la arterial. Los territorios más afectados son venoso intraabdominal (hepático, portal, mesentérico y esplénico) y cerebral (senos sagital y cavernoso), siendo de todos estos la trombosis de vena hepática (síndrome de Budd-Chiari) la más frecuente.<sup>9,14</sup> La trombofilia es multifactorial, la ausencia de proteínas reguladoras del complemento en las plaquetas conduce a la formación de micro partículas protrombóticas. Niveles elevados de hemoglobina libre produce consumo de óxido nítrico, lo

cual ha sido relacionado como contribuyente en la activación y agregación plaquetaria.<sup>18,21</sup> El dolor abdominal, el espasmo esofágico, la disfagia y la disfunción eréctil son síntomas comunes asociados a la variante clásica y es consecuencia directa de la hemólisis intravascular y la liberación de hemoglobina libre.<sup>15</sup> La hemoglobina libre es aclarada normalmente por la haptoglobina, CD163 y hemopexina. Este mecanismo se ve saturado y deriva en la acumulación de niveles altos de hemoglobina libre en plasma y consecuentemente depleción del óxido nítrico. La hemoglobina libre es un potente consumidor de este; ambas moléculas se ven sometidas a una reacción rápida e irreversible que resulta en la producción de nitrato y metahemoglobina. Normalmente el óxido nítrico es sintetizado por células endoteliales y tiene la función de mantener la relajación del músculo liso e inhibir la activación y agregación plaquetaria, por lo que su deficiencia contribuye a la desregulación del tono muscular liso y activación de plaquetas. En consecuencia, estas alteraciones son más comunes en pacientes con gran cantidad de clonas celulares.<sup>22</sup> Los pacientes presentan un aumento en más de seis veces de riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. El daño tubular es causado

por trombosis microvascular y acumulación de depósitos de hierro. Puede presentarse hipertensión pulmonar de leve a moderada. El aumento de la presión pulmonar y la caída de la función ventricular derecha causada por microtrombos subclínicos y consumo del óxido nítrico asociado con la hemólisis, contribuye con los síntomas de disnea y fatiga.<sup>11,10</sup>

## DIAGNÓSTICO

Actualmente la citometría de flujo es el método de elección para la detección de células deficientes en GPI, de utilidad en el diagnóstico, clasificación y monitorización de pacientes con diferentes formas clínicas de HPN, pudiendo identificar distintos tipos celulares de acuerdo con la expresión de proteínas ancladas a través de GPI.<sup>8</sup> Debe practicarse una citometría de flujo de sangre periférica en aquellos pacientes que presenten anemia hemolítica con prueba de Coombs negativo, hemoglobinuria y trombosis venosa en localizaciones inusuales (Síndrome de Budd-Chiari, vena mesentérica, eje portal, venas cerebrales); además de aquellos que manifiesten disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no clara con evidencia de hemólisis, aplasia medular (al diagnóstico y anualmente), síndrome mielodisplásico,

además de citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto.<sup>7</sup>

## TRATAMIENTO

La inhibición terminal del complemento con eculizumab y el trasplante de médula ósea alogénico son las únicas terapias efectivas para pacientes con HPN clásica. Los corticoesteroides pueden mejorar los niveles de hemoglobina y reducir la hemólisis en algunos pacientes, pero la toxicidad a largo plazo y la poca eficacia limita su uso. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el complemento terminal mediante la unión con C5, y es la única droga aprobada por la FDA (Food and Drug Administration por su siglas en inglés o Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos para el manejo de HPN. El medicamento se administra por vía intravenosa cada 7 días durante las primeras 5 semanas y luego en forma bisemanal. El eculizumab inhibe la formación del complejo de ataque de membrana (MAC), y al hacerlo compensa la deficiencia de CD59 que presentan los pacientes. No compensa la deficiencia de CD55; por tanto, el eculizumab es altamente eficaz para impedir la hemólisis intravascular, sin embargo la mayoría de los

pacientes tratados seguirán experimentando hemólisis extravascular de leve a moderada debido al depósito de C3d en los eritrocitos. Esto explica el por qué más del 50% de los pacientes con HPN tratados con eculizumab desarrollan una prueba de antiglobulina directa positiva (C3 positivo pero IgG negativa), además de anemia moderada y elevado recuento de reticulocitos.<sup>12,13</sup> El principal efecto secundario del eculizumab, la cefalea, pareciera ser consecuencia del incremento agudo de los niveles de óxido nítrico y la experimentan más del 50% de los pacientes con la primera dosis.<sup>4</sup> La mayoría de los pacientes con HPN clásica responderán este medicamento; sin embargo, la respuesta de la hemoglobina es altamente variable y podría depender de un fallo de base de la médula ósea, condiciones inflamatorias concomitantes, factores genéticos y el tamaño de la clona de eritrocitos.<sup>6</sup> Pese a las limitaciones descritas anteriormente, el eculizumab es altamente eficaz en el tratamiento de la HPN y ha cambiado el curso natural de la enfermedad.<sup>12,13</sup> El alotrasplante hematopoyético no debe ofrecerse como terapia inicial pese a que es el único tratamiento potencialmente curativo de la HPN. Sin embargo, aunque sus resultados han mejorado de forma

muy sensible en los últimos años, el procedimiento conlleva alta morbimortalidad, por lo que su indicación debe ser siempre cuidadosamente valorada. Una excepción podría ser la no disponibilidad del eculizumab en el país del paciente.<sup>5</sup> El tratamiento inmunodepresor está indicado en casos de HPN con aplasia medular asociada en pacientes en los que no se pueda llevar a cabo un alotrasplante. Como en la aplasia medular, se basa en la combinación de globulina anti linfocítica y ciclosporina A20. No hay consenso en la indicación generalizada de profilaxis antitrombótica en pacientes diagnosticados de HPN, estando repartidas las opiniones de la utilización o no de anticoagulantes orales. El motivo de la duda se fundamenta en la posible coexistencia de trombocitopenia y en el riesgo hemorrágico inherente a la terapia anticoagulante. Hay mayor consenso en indicar profilaxis antitrombótica en pacientes con factores de riesgo bien definidos, como sería un tamaño elevado de clonas celulares de HPN (>50%) o existencia de trombosis venosa previa.<sup>5,20</sup>

## RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una anemia hemolítica crónica adquirida poco común que

afecta con igual frecuencia ambos sexos. Se manifiesta a cualquier edad y con mayor insistencia en países del sudeste asiático. Es el resultado de la expansión clonal no maligna de células progenitoras hematopoyéticas. Se caracteriza por anemia hemolítica intravascular, tendencia a la trombosis y un componente variable de insuficiencia medular. Se asocia a otras patologías hematológicas como anemia aplásica y síndrome mielodisplásico. La citometría de flujo es el método de elección para diagnóstico. El eculizumab y el trasplante de médula ósea alogénica son las únicas terapias efectivas.

### Abreviaturas

HPN: Hemoglobinuria paroxística nocturna, PIGA-A: Fosfatidilinositol glucano, clase A, GPI: Glicosilfosfatidilinositol, CD59: Cluster of Differentiation 59 (Cúmulo de diferenciación 59), CD55: Cluster of Differentiation 55 (Cúmulo de diferenciación 55), MIRL: Membrane inhibitor of reactive lysis (inhibidor de la lisis reactiva de membrana), DAF: Complement decay-accelerating factor (factor acelerador de la degradación del complemento), LDH: Lactato deshidrogenasa, CD163: Cluster of Differentiation 163 (Cúmulo de diferenciación 163), FDA: Food and Drug Administration

(Administración de Alimentos y Medicamentos), C5: Componente 5 del complemento, C3: Componente 3 del complemento, C3d: Componente 3d del complemento MAC: Complejo de ataque de membrana, IgG: Inmunoglobulina G.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Arruda M, Rodrigues C, Yamamoto M, Figueiredo M. Hemoglobinuria paroxística nocturna: da fisiopatologia a o tratamento. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(2): 214-21.
2. Brodsky R. Narrative review: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med*. 2008; 148:587-595.
3. Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014; 124:2804.
4. Brodsky R, Young N, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2008; 111:1840-7.
5. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2009;113:6522-7.
6. DeZern A, Dorr D, Brodsky R. Predictors of hemoglobin response to eculizumab therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Eur J Haematol*. 2013;90(1):16-24.
7. Hernández P, Almeida J, Orfao A. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)* 2008;131:617-30.
8. Hernández P, Almeida J, Acevedo M, Sánchez M, Alberca I, Vidriales B, et al. Detailed immunophenotypic characterization of different major and minor subsets of peripheral blood cells in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion* 2008;48:1403-14.
9. Hill A, Kelly R, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.
10. Hill A, Sapsford R, Scally A, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol*. 2012; 158(3):409-414.
11. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2010; 85(8):553-559.
12. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1): 62-73.
13. Hillmen P, Young N, Schubert J, Brodsky A, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006;355:1233-43.
14. Hoekstra, J. Et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari Syndrome: Findings from a cohort study. *J Hepatol*. 2009 Oct;51(4):696-706.
15. Moyo V, Mukhina G, Garrett E, Brodsky R. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*.

- 2004;126(1):133-138.
16. Parker C, Omine M, Richards S, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.
  17. Risitano A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology* 217 (2012) 1080–1087.
  18. Rother R, Bell L, Hillmen P, Gladwin M. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 2005; 293(13):1653-1662.
  19. Sánchez E, et al. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Novedades patogénicas y terapéuticas. *An. Med. Interna (Madrid)* Vol. 18, N.º 8, pp. 435-439, 2001.
  20. Urbano A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *MedClin (Barc)*. 2011;136(3):121–127.
  21. van Bijnen S, Østerud B, Barteling W, Verbeek K, Willemsen M, van Heerde W, Muus P. Alterations in markers of coagulation and fibrinolysis in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria before and during treatment with eculizumab. *Thromb Res*. 2015 Aug;136(2):274-81.
  22. Vega S, et al. Estudio ultraestructural de las plaquetas de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Invest Clin* 2006; 58 (5): 475-486.