



PRESENTACIÓN DE CASO

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Víctor Andrés García Rojas ¹, Xinia Alexandra Sánchez Vargas ², Gustavo Adolfo Mora Hernández ³.

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 incidencia 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 alogénico son las únicas terapias efectivas.

PALABRAS CLAVE:

Hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia hemolítica microangiopática.

ABSTRACT:

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.

KEY WORDS:

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, Microangiopathic hemolytic anemia.

1, 2, 3 Residente de Medicina Interna. Hospital México CCSS. Sistema de Estudios de Posgrado Universidad de Costa Rica.
Correo electrónico.: vicandgr@hotmail.com.

Recibido para publicación: 17/09/2016

Aceptado: 03/12/2016



INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una anemia hemolítica crónica adquirida, rara, de curso clínico variable. Se presenta asociada a neutropenia y trombocitopenia, y surge en asociación con otras enfermedades hematológicas como anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos. 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 ¹. Es consecuencia de la expansión clonal no maligna de células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen PIGA-A (fosfatidilinositol glucano, clase A), situado en el brazo corto del cromosoma X. El diagnóstico se basa en pruebas que demuestran el incremento de la sensibilidad de los hematíes a la lisis mediada por complemento y en la citometría de flujo ¹⁴.

PRESENTACIÓN DE CASO:

Estamos ante un paciente masculino de 58 años vecino de Naranjo, trabajador agrícola, de nacionalidad nicaragüense, analfabeto, católico, en unión libre y diestro. El paciente presentaba antecedentes personales no patológicos de consumo etílico sin llegar a la embriaguez, alrededor de 2 a 3 veces por semana durante los últimos 35 años. Con antecedentes heredo familiares de hermana diabética y sin antecedentes patológicos personales ni quirúrgicos. El paciente fue valorado en el servicio de emergencias por cuadro anémico y durante el interrogatorio refirió que desde hace 5 años sufre episodios intermitentes de coluria, asociado a debilidad muscular, astenia, disnea, ictericia y pérdida de tres kilogramos de peso en el último mes. Negó síntomas urinarios, esteatorrea, hemorragia, ni exposición a agroquímicos y tampoco cuadros febriles. Se determina cuadro de anemia, con datos de hemólisis (DHL: 5335 UI/L), además de lesión renal aguda. Al examen físico inicial se describe alerta, orientado, buen estado general, icterico, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, campos pulmonares sin ruidos agregados, abdomen blando, depresible, no doloroso. Sin datos de trombosis venosa profunda, sin edemas.

Los signos vitales al ingreso: PA 141/72 mmHg ; FC 107 lat/min ; T 37,2°C ; SO2 97%

Durante su estancia hospitalaria el paciente reinicia con coluria intermitente de predominio en micciones nocturnas. Asoció dolor abdominal de inicio súbito en flanco derecho, difuso que mejoró con analgesia. Se documenta proteinuria, mioglobinuria y bacteriuria. El paciente mantenía deterioro de la función renal documentándose urocultivo positivo por *Klebsiella pneumoniae* BLEA(-), por lo que se inició tratamiento con Cefotaxime intravenosa 1 gramo cada 8 horas durante 7 días. Hasta este momento nos encontrábamos ante un paciente masculino de 58 años, previamente sano, con anemia hemolítica crónica Coombs negativa, azoemia renal e infección del tracto urinario no complicada.

Dentro de los estudios complementarios se realiza ultrasonografía abdominal que reveló imágenes compatibles con coágulos a nivel intravesical. La gastroscopia documenta gastritis erosiva plana y ulcera duodenal Forrest IIC. Se plantea el diagnóstico de anemia hemolítica microangiopática. Se decide realizar citometría de flujo que reveló ausencia total de CD14 y de CD16 en neutrófilos lo que es compatible con un clona de HPN tipo en dichas poblaciones.



REVISIÓN DE LA PATOLOGÍA:

EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna 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. 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 ⁵.

PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

El trastorno básico responsable de la hemólisis intravascular característica es la excesiva sensibilidad de las células hematológicas a la lisis por complemento, debido a la deficiencia de proteínas reguladoras de este. La enfermedad empieza con la expansión de células madre a 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 PIGA-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 de plaquetas, monocitos y granulocitos ².

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 ¹³. 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 ³. 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 ^{7, 10}. 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 ^{12, 15}. 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 ¹¹. 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 ¹⁶.

DIAGNÓSTICO

Actualmente la citometría de flujo es el método de elección para la detección de células deficientes en GPI, útil en el diagnóstico, clasificación y monitorización de pacientes con diferentes formas clínicas de HPN ⁶. Debe practicarse una citometría de flujo de sangre periférica en 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 ⁵.

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 sus 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 ^{8,9}. 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 ⁴, 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 A¹⁴. 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^{4,14}.

CONCLUSIONES:

La Hemoglobinuria paroxística nocturna es una entidad hematológica que en ocasiones es de difícil diagnóstico, afecta por igual a ambos sexos, en donde la anemia hemolítica microangiopática se utiliza como pivote para su abordaje diagnóstico. Presenta además tendencia a trombosis, con variable afectación medular. Cabe resaltar la importancia en el proceso diagnóstico la presencia de prueba de Combs negativa. Es preciso corroborar siempre la sospecha de dicha entidad con la realización de la citometría de flujo en sangre periférica para corroborar el diagnóstico.

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. y Figueiredo, M. (2010). Hemoglobinúria paroxística noturna: da fisiopatologiaa o tratamento. *Rev Assoc Med Bras*, 56(2), 214-21.
2. Brodsky, R. (2008). Narrative review: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann. Intern. Med*, 148, 587–595.
3. Brodsky, R. (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 124, 2804.
4. Brodsky, R. (2009). How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, 113, 6522–7.
5. Hernández, P., Almeida, J. & Orfao, A. (2008). Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc)*, 131, 617–30.
6. Hernández, P., Almeida, J., Acevedo, M., Sánchez, M., Alberca, I., Vidriales, B., et al. (2008). Detailed immunophenotypic characterization of different major and minor subsets of peripheral blood cells in patients



- with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion*, 48, 1403–14.
7. Hill A, Kelly R, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.
 8. Hillmen, P., Muus, P., Röth, A., et al. (2013). Long-term safety and efficacy of sustain edeculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*, 162(1), 62-73.
 9. Hillmen, P., Young, N., Schubert, J., Brodsky, A., Socié, G., Muus, P., et al. (2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*, 355, 1233–43.
 10. Hoekstra, J., et al. (2009, Oct). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari Syndrome: Findings from a cohort study. *J Hepatol.*, 51(4), 696-706.
 11. Moyo, V., Mukhina, G., Garrett, E. & Brodsky, R. (2004). Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol*, 126(1), 133-138.
 12. Rother, R., Bell, L., Hillmen, P. y Gladwin, M. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*, 293(13), 1653-1662.
 13. Sánchez, E., et al. (2001). Hemoglobinuria paroxística nocturna. Novedades patogénicas y terapéuticas. *An. Med. Interna (Madrid)*, 18, 8, 435-439.
 14. Urbano, A., et al. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *MedClin (Barc)*, 136(3), 121–127.
 15. Van Bijnen, S., Østerud, B., Barteling, W., Verbeek, K., Willemsen, M., Van Heerde, W. & Muus, P. (2015, Aug). Alterations in markers of coagulation and fibrinolysis in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria before and during treatment with eculizumab. *Thromb Res*, 136(2), 274-81.
 16. Vega, S., et al. (2006). Estudio ultraestructural de las plaquetas de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Invest Clin*, 58 (5), 475-486.