

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Autor

Burbano Jhony; García Stefanie; Reyes Héctor.

Curso & Paralelo

7^{mo} semestre A

Asignatura

Proyecto de investigación

Fecha

3 de agosto del 2019

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) también conocida como síndrome de Marchiafava-Micheli, es una enfermedad que fue descrita primeramente por William Gull en 1866, en Londres-Inglaterra. (Noguchi 1999)

Esta patología se trata de un defecto adquirido y clonal de las células madre pluripotencial de la médula ósea, que se transmite a todas sus descendientes dando lugar al clon anormal característico de la entidad, así se produce como resultado la formación de células sanguíneas defectuosas y sensibles.

En la HPN se produce una mutación somática en el gen Fosfatidil-inositol-glucano A, el cual codifica para la producción de una proteína que se encuentra involucrada en la formación de glucosilfosfatidilinositol, esta molécula sirve como anclaje a la membrana citoplasmática para muchas proteínas “protectoras” que limitan la activación del complemento. Así la falta de unión proteica generada en eritrocitos explica el porqué de los síntomas clínicos que se presentan en esta enfermedad: hemólisis intravascular mediada por el complemento, trombosis venosa, infecciones, disminución en la hematopoyesis, entre otras.

ABSTRACT

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), also known as Marchiafava-Micheli syndrome, is a disease that was first described by William Gull in 1866, in London, England. (Noguchi 1999).

This pathology is an acquired and clonal defect of the pluripotential stem cells of the bone marrow, which is transmitted to all its offspring giving rise to the characteristic abnormal clone of the entity, resulting in the formation of defective and sensitive blood cells.

In the HPN there is a somatic mutation in the phosphatidylinositol-3-OH transferase gene, which encodes the production of a protein that participates in the formation of glucosylphosphatidylinositol, this molecule serves as an anchor to the cytoplasmic membrane for many "protective" proteins that limits complement activation. Therefore, the lack of protein binding generated in erythrocytes explains why the clinical symptoms that occur in this disease: complement-mediated intravascular hemolysis, venous thrombosis, infections, decreased hematopoiesis, among others.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se trata de una anemia hemolítica que resulta de la mutación somática adquirida de las células madre mieloides y su nombre se debe al trastorno que se produce en los eritrocitos por la fijación del complemento que se potencia por el ligero descenso del pH sanguíneo que tiene lugar durante el sueño en las horas de la noche debido a la retención del CO₂. (ROBBINS 2013)

Esta enfermedad clonal de células progenitoras hematopoyéticas originada por mutación del gen fosfatidil-inositol-glucano A (PIG-A) situado en el brazo corto del cromosoma X, que por consiguiente a esta alteración no se puede llevar a cabo la síntesis de Fosfatidilinositol Glucano (PIG) el cual funciona como un anclaje de la membrana para que muchas proteínas se fijen a la superficie celular.

Dentro de estas proteínas se encuentra el inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRLD (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55), ambos inhibidores fisiológicos de la activación del complemento. Como consecuencia de este déficit, los hematíes son más sensibles a la acción lítica del complemento. (Urbano 2013)

Los leucocitos también son deficientes en esas “proteínas protectoras”, pero en general las células nucleadas son menos sensibles al complemento en comparación con los eritrocitos y por tanto estos son los responsables de la mayor parte del ataque. (ROBBINS 2013)

Epidemiología

La hemoglobinuria paroxística nocturna puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, por lo general se manifiesta sobre la primera y quinta década de vida. La edad media en el momento del diagnóstico son unos 34 años aproximadamente y la relación mujer-hombre se aproxima a 1. El tiempo de supervivencia media tras el diagnóstico es de unos 20 años.

Esta enfermedad se presenta de manera poco frecuente, con una prevalencia estimada en 1 de cada 100.000 – 1`000.000 de habitantes. Además, es muy raro que existan antecedentes familiares de HPN. (Schafer 2016)

En Europa es más frecuente en el sexo femenino, mientras que en Asia es más frecuente en el sexo masculino. La HPN ha sido asociada en ocasiones con agentes infecciosos y químicos. (Roldán ene-abr. 2003)

Genética

Esta patología se inicia en una sola célula madre hematopoyética pluripotencial en la que el gen *PIG-A* en el brazo corto del cromosoma X activo debe sufrir una mutación somática. El gen *PIGA* codifica una enzima esencial para la síntesis de glucosilfosfatidilinositol (GPI). El lípido GPI forma un enlace peptídico con el extremo C terminal de los aminoácidos de numerosas proteínas, que normalmente lo anclan a la membrana de los eritrocitos, de esta manera se verán afectadas todas las células sanguíneas provenientes de dicha célula madre. En varios estudios que se han llevado a cabo se han podido identificar casi 150 mutaciones distintas de PIG-A.

En las personas normales se puede presentar un pequeño número de células madre hematopoyéticas con una mutación de PIG-A aunque no tienen ventaja proliferativa, y por lo general pueden persistir un pequeño número de ellas (en la sangre fisiológica, la frecuencia de células con deficiencia de PIG-A es aproximadamente 1 de cada 50.000 eritrocitos, pero a diferencia de lo que sucede en las personas con HPN, es que en las primeras las células deficientes se originan en células madre hematopoyéticas con poca probabilidad de vida.

La existencia de células con deficiencia de PIG-A en sujetos normales sugiere que la HPN no solo involucra una mutación de PIG-A, sino que debe existir un segundo paso, posiblemente otra mutación, que permite la expansión competitiva del clon mutado. (Schafer 2016)

Etiología y patogenia

Los eritrocitos que resultan vulnerables en la HPN no presentan las sustancias “protectoras” capaces de inhibir la acción del complemento, (especialmente cuando existe fiebre, acidosis o hipoxia) y a la formación no regulada del complejo de ataque de membrana (MAC). La hemólisis intravascular crónica que aparece es la característica de la variante hemolítica clásica de la enfermedad, y la liberación de hemoglobina libre contribuye a la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

En la HPN no se produce la síntesis de GPI, por lo que éste no se ancla en las células hematológicas y dichas proteínas tampoco se unen, de esta manera se produce una membrana eritrocitaria anormal; (Pérez 2001)

Estructura molecular del GPI.

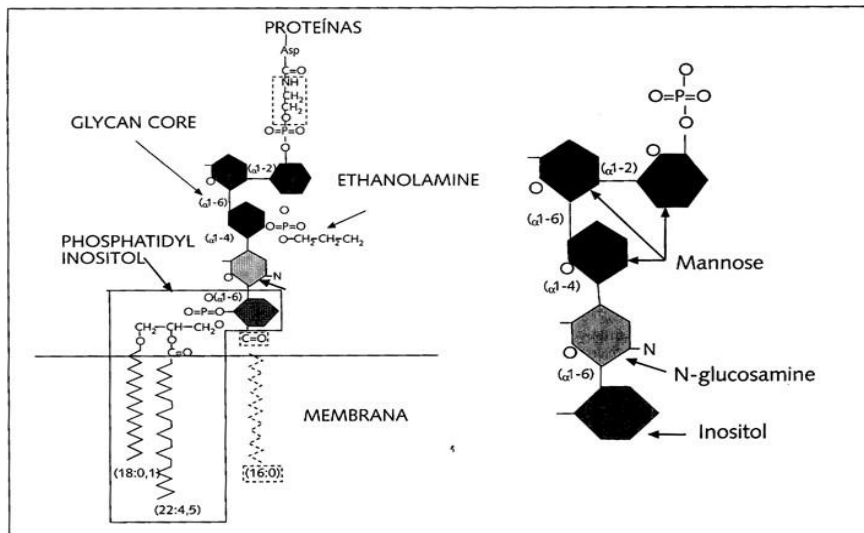


Fig. 1. Estructura molecular del GPI.

Fisiopatología

El mecanismo de hemólisis parece ser la activación incontrolada del complemento en la superficie de glóbulos rojos anormales por la disminución o escases de proteínas de membrana que protegen a la célula contra la destrucción mediada por complemento. Estas proteínas presentan estructuras fisicoquímicas, función y

distribución diferente, pero ejercen un sistema común de anclaje a la membrana plasmática, el GPI es el que ofrece la clave relevante acerca de la naturaleza del efecto básico de la HPN.

En la fisiopatología de la HPN resulta la coexistencia de 2 factores:

- Fallo de la medula ósea normal
- Mutación somática del gen PIG-A

La unión de estos factores ocurre en una persona, el clon HPN puede proliferar y el cuadro clínico se hace evidenciable o se manifiestan los síntomas de la enfermedad.

El clon anormal puede tener ventaja proliferativa sobre el clon de células normales y hacerse dominante en la médula de estos pacientes sin causar daño alguno y además es difícil de detectar, sin embargo, se plantea que cuando el crecimiento del clon es abundante con la consecuente expansión de células GPI negativas, es debido a que existe un fallo de la medula ósea. (Roldán 2003)

Células de la sangre periférica

La relación de células anormales varía mucho de un paciente en otro, así como el tipo de células a otra dentro de la misma persona. (Pérez 2001)

Eritrocitos: La proporción de hematíes con pérdida completa de proteínas unidas a GPI (Cél HPN III) suele ser discreta (pacientes tienen menos del 80% de estas células). Las células con una deficiencia parcial (HPN II) están presentes aproximadamente en la mitad de los pacientes.

Granulocitos: La mayoría de los pacientes tienen una proporción de granulocitos con pérdida completa de proteínas (cél HPN III) siempre mayor que en los hematíes.

Linfocitos: El número de células B anómalas suele ser mayor que el de T, aunque

esto no ocurre en todos los pacientes.

Monocitos: La proporción anómala es similar a la de granulocitos.

Plaquetas: Las plaquetas parecen desempeñar un papel fundamental en la trombosis venosa que, sin duda, es la manifestación clínica más característica de la HPN y constituye una de las principales causas de muerte.

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se presenta a cualquier edad, aunque afecta predominantemente a los adultos jóvenes; tiene un curso crónico con crisis hemolíticas que suelen producirse cuando existe un factor desencadenante, como infecciones, uso de hierro, vacunas, menstruación, intervención quirúrgica o con ciertos antibióticos

Las manifestaciones clínicas incluyen anemia hemolítica, trombosis de grandes y medianos vasos (que afecta al 30-40% de los pacientes no tratados principalmente a las venas hepáticas, abdominales, cerebrales y dérmicas), dependiendo la localización de la trombosis, puede cursar con un cuadro clínico de dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis y cefalea. Puede aparecer un síndrome de Budd-Chiari por obstrucción de las venas hepáticas y trombosis de la vena porta.

La insuficiencia hematopoyética, es otra de las manifestaciones clínicas pudiendo cursar con pancitopenia, por fallo de la médula ósea, presente durante la enfermedad o como una complicación tardía (40-50% de los casos). La anemia se suele agravar por una deficiencia de hierro, causada por la pérdida crónica de hierro en la orina en forma de hemosiderinuria.

Las manifestaciones más habituales son palidez, ictericia, fatiga y disnea de esfuerzo, exacerbada con la actividad física. La hemoglobinuria produce una orina muy típica, color oscuro durante la noche y la mañana (en el 25% de los pacientes) y puede acompañarse además de insuficiencia renal. (Orphanet, 2017)

La enfermedad se clasifica de acuerdo a la clínica en tres grupos:

- HPN clásica.
- HPN asociada a otro trastorno medular.
- HPN subclínica.

Tipo	Clínica	Hemólisis	Trombosis	Médula Ósea	Citometría de Flujo
Clásica	Dolor abdominal Astenia Espasmos esofágicos Disfunción eréctil Hipertensión pulmonar	Anemia Hemolítica Intravascular Hemoglobinuria episódica asociada al sueño Aumento de la deshidrogenasa láctica Aumenta con las infecciones, medicamentos ejercicios, etc	Frecuentes. (50% de los casos)	Hiperplasia eritroide Daño medular manifiesto	Clon de granulocitos HPN cercano al 50%
Asociada a otro trastorno pulmonar (medular)	Signos asociados al grado de Citopenia	Episodios de hemólisis leve Expresión de marcadores bioquímicos ligeros.	Infrecuente	Fallo de médula ósea concomitante Síndrome Mielodisplásico, Anemia Aplásica, Mielofibrosis	Clon de granulocitos HPN en menos de 30%
HPN subclínica	Anemia ligera	No hay evidencias clínicas ni de laboratorio de hemólisis	-----	Frecuente relación con fallo de médula ósea	Clon HPN <1%

Fig. 2. Clasificación de la HPN

Las personas que presentan HPN presenta una susceptibilidad a desarrollar infecciones por defectos cualitativos, cuantitativos de los leucocitos y linfocitos, dado a una elevada sensibilidad a la lisis mediada por el complemento y disminución de la expresión de las proteínas de membrana. (Dra. Ivis Macía Pérez sep. 2013)

Examen físico y sintomatología

Estos pacientes se encuentran con palidez e ictericia o coloración bronceada superpuesta, esplenomegalia moderada y en ocasiones hepatomegalia de ligera a moderada. El resto del examen físico es normal. (Roldán ene-abr. 2003)

La sintomatología está caracterizada por astenia, dolor subesternal, abdominal o lumbar, somnolencia, disfagia, malestar general, fiebre y cefaleas intensas, que pueden persistir por varios días y disfunción eréctil. El dolor abdominal puede ser a tipo cólico y prolongarse de uno a dos días. (Dra. Ivis Macía Pérez sep. 2013)

Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico adecuado se debe tomar en cuenta algunos exámenes entre ellos tenemos; estudio hematológico completo, el cual nos puede indicar anemia que es de tipo variable ya que en algunos pacientes puede ser severa de hasta 50 g/L con un patrón de hemólisis, leucopenia y trombocitopenia con recuento de reticulocitos elevado; exceptuando al patrón clínico que se asocia con aplasia medular. Los sangrados frecuentes y la hemosiderinuria pueden llevar a ferropenia.

Los estudios de la coagulación y dentro de ellos los de hipercoagulabilidad son imprescindibles, porque en estos pacientes se incrementa el riesgo trombótico. (Dra. Ivis Macía Pérez sep. 2013)

Se puede corroborar para un mejor diagnóstico mediante la demostración en:

- Citometría de flujo; una deficiencia de CD59 en los eritrocitos.
- Citometría de flujo con Aero lisina, una proteína bacteriana, que se une al anclaje de glicosil-fosfatidilinositol (GPI).
- La variante de Aero lisina con fluoresceína (FLAER)

Actualmente la citometría de flujo se considera el método de elección para la detección de células deficientes en GPI, útil en el diagnóstico, clasificación y control de pacientes con las distintas formas clínicas de HPN. Debe practicarse la citometría de flujo de sangre periférica en aquellos pacientes que presenten anemia hemolítica con una prueba de Coombs negativo, hemoglobinuria y trombosis venosa (Síndrome de Budd-Chiari, vena mesentérica, eje portal, venas cerebrales); también de aquellos que manifiesten disfagia discontinua o dolor abdominal de causa no específica con evidencia de hemólisis, aplasia medular síndrome mielodisplásico, citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto. (Víctor Andrés García Rojas, 2017)

La citometría de flujo también permite medir también el porcentaje de eritrocitos de la HPN de tipos III y II en la sangre, lo que aporta información sobre la gravedad del cuadro. El punto de corte que se suele emplear es la existencia de más de un 5% de

polimorfonucleares con deficiencia de GIP-A en la sangre periférica, y el tamaño del clon se suele correlacionar con el grado de hemólisis intravascular. (Schafer 2016)

Exámenes complementarios útiles

El diagnóstico de HPN se apoya también en estudios hematológicos que incluye el estudio de médula ósea, estudio enzimáticos y bioquímicos (LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina) y pruebas serológicas especiales (test Coombs, test de Ham-Crosby y Sacarosa).

Estudios eritroferrocinéticos también pueden ser útiles, así como los estudios de imagen (Doppler abdominal, Ecocardiografía, Angio-TAC pulmonar, TAC y Resonancia magnética nuclear)

Diagnóstico diferencial

Debemos sospechar de manera general de una HPN en cualquier paciente que presente:

La HPN debe ser corroborada y diferenciada por medio de estudios serológicos apropiados de:

- Anemia diseritropoyética congénita tipo II (HEMPAS).
- Anemias hemolíticas por anticuerpos, como la hemoglobinuria paroxística por frío.
- Síndrome por crioaglutininas.
- Hemoglobinuria de esfuerzo.
- Anemia hemolítica por prótesis cardíaca.

(Roldán ene-abr. 2003)

Tratamiento

Para el tratamiento de esta enfermedad se han utilizado varios métodos terapéuticos, a excepción del trasplante de médula ósea, ninguno se considera adecuado.

Este tratamiento clínico se divide en 3 aspectos fundamentales:

Corrección De Anemia:

Como el factor hemolítico en esta enfermedad es el resultado de la activación del complemento. Los glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg/día son la droga de elección para prevenir este evento y disminuir la destrucción celular.

Para la corregir la pérdida de hemoglobina y hemosiderina que se produce por el resultado de la hemólisis y posterior eliminación por la orina, es necesario recibir un suplemento de hierro.

Prevención Y Tratamiento De La Trombosis:

La trombosis aguda es una urgencia y como tal debe ser atendida y tratada.

Se debe administrar agentes trombolíticos como:

- Estreptoquinasa
- Uroquinasa
- Activador tisular de plasminógeno

Se debe tener en cuenta si es que no están contraindicados, además no son tan efectivos si no se utilizan de manera inmediata posterior a la formación del coágulo.

En la trombosis aguda paciente recibe heparina de forma habitual, seguido por el monitoreo de los parámetros aplicados de anticoagulación

Modificación De Hematopoyesis:

La manera cómo ha evolucionado para el tratamiento de la función hematopoyética es gratificante ya que antes era difícil e inefectivo. Las tres formas de modificar esta función son:

- La estimulación

- °Androgenos, Danazol, Fluoximesterona y Oximetazona

- La inhibición linfocitaria

- °Globulina antitumoral (GAT)

- Trasplante de médula ósea alogénico

- °Muy pocas veces se efectúa trasplante de MO en la HPN, Sin embargo, en teoría, el remplazamiento de células anormales de la médula ósea con células medulares normales ofrece una esperanza de curación. (Roldán ene-abr. 2003)

Pronóstico

- La HPN se caracteriza por ser una enfermedad crónica con un promedio de supervivencia de 10 a 15 años.
- 25% de los pacientes sobreviven 25 años o más después del diagnóstico. (Hillmen P 1995)
- Las causas de muerte se asocian con trombosis e infecciones (morbilidad y mortalidad). La trombocitopenia y neutropenia pueden presentarse como complicaciones tardías manifestándose con una actividad hematopoyética anormal.
 - Aparición de leucemia agudas, varían entre 1 y 7 %
 - En 1/3 de los pacientes la severidad de la enfermedad disminuye con el tiempo (clones anormales pueden perder gradualmente su ventaja proliferativa o de supervivencia)

Conclusiones

- La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal y adquirida, cuya alteración genera una producción celular sanguínea defectuosa y sensible a la activación del sistema de complemento.
- En circunstancias fisiológicas se puede presentar un pequeño número de mutaciones de algunas células madre, sin embargo, no proliferan debido a que el defecto está presente en células madre con poca probabilidad de supervivencia.
- En circunstancias patológicas la mutación se produce en células con una alta probabilidad de vida, generándose un defecto en la hematopoyesis (producción de células descendientes alteras).
- Esta patología es poco frecuente y como característica general se manifiesta entre la primera y la quinta década, afectando ambos sexos por igual.
- La hemolisis intravascular crónica y el aumento de la liberación de hemoglobina libre contribuyen a ser sus mayores características clínicas para el diagnóstico.
- El tratamiento requiere de tres restablecimientos fundamentales; la anemia, la trombosis y restauración medular.

Bibliografía

Dra. Ivis Macía Pérez, Dra. Tania García Peralta. «Hemoglobinuria paroxística nocturna: de Strübing al Eculizumab.» *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, sep. 2013: 29.

Hillmen P, Lewis SM. «Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.» *New England*, 1995.

Julia Almeida, M. Hernández-Campo y. «Hemoglobinuria paroxística nocturna.» *ScienceDirect*, noviembre 2008: 131.

Noguchi, Dr. Hideyo. «Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: apuntaciones sobre historia.» *Rev. Biomed*, 1999: 9.

Pérez, E. Sánchez. «Hemoglobinuria paroxística nocturna.» *Scielo*, 2001.

ROBBINS. *Patología Humana*. Barcelona: Novena Edición, 2013.

Roldán, Dra. María Teresa Milanés. «Hemoglobinuria paroxística nocturna.» *Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, ene-abr. 2003: 21.

Schafer, Lee Goldman-Cecil y Andrew. *Tratado de Medicina interna*. Barcelona- España: 1078-1079, 2016.

Urbano, Ana Villegaz - Álvaro. *Sociedad Española De Hematología Y Hemoterapia*. 2013.

http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf.

opante. (2017). Hemoglobinuria paroxística nocturna. Francia: Orphanet versión 5.28.0.

Víctor Andrés García Rojas, X. A. (2017). HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA. *Medicina Legal de Costa Rica*, Vol. 34 (1).