

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: reporte de un caso

Álvaro Mondragón-Cardona*, Johana Rojas-Mirquez*, Carlos Eduardo Jiménez-Canizales*, Héctor Jairo Umaña-Giraldo**

* Estudiante de Medicina y Cirugía Universidad Tecnológica de Pereira. aemondragon@utp.edu.co

** Médico y Cirujano, Especialista en Medicina Interna. Profesor Universidad Tecnológica de Pereira.

Resumen

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, HPN, es una causa poco frecuente de pancitopenia, con una incidencia aproximada de 1/100.000 personas; sin embargo, debe ser tenida en cuenta por el impacto que puede provocar en los pacientes, llevándolos incluso hasta la muerte.

Este es el caso de un varón de 26 años, que presenta un cuadro de tres años de evolución con síntomas de curso intermitente, consistente en disnea, fiebre, astenia, adinamia, dolor abdominal, sangrado gingival, epistaxis, orinas hipercoloreadas intermitentes. Al examen físico se encuentra pálido, tinte icterico, petequias. Había consultado en los últimos tres años por cuadros similares, acompañados de episodios infecciosos. Durante el último cuadro presentó hemoglobina de 4,7 g/dL, hematocrito de 14%, leucocitos de 200xmm³, plaquetas de 1000xmm³, reticulocitos 4%, Test de Coombs negativo.

El trastorno básico de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna HPN responsable de la pancitopenia, es la sensibilidad de las células hematológicas al complemento, causando lisis celular.

Esta patología tiene varias formas de manifestación, una de las cuales cursan con signos de hemólisis y falla medular. Su trayectoria es variable, con remisiones y exacerbaciones, o causando la muerte poco tiempo después del diagnóstico dependiendo del número de células afectadas y se establece con la prueba de Ham, la prueba de la sacarosa o la citometría de flujo.

Debido a los antecedentes de infecciones repetidas, sangrados, petequias y resultados de laboratorio, se enfoca como una posible falla medular, se formulan recomendaciones para su diagnóstico bajo la sospecha de una HPN y se solicita Test de Ham.

Palabras Clave: Anemia; Pancitopenia; Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: case report

Abstract

The Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria is an infrequent cause of pancytopenia; although it has an approximate incidence of 1/100.000 people, it always should to be taken into account due the possible consequences in a patient's health. PNH could be fatal in some patients. This case is a 26 years old man that has been having for the last three years on and off symptoms like dyspnea, fever, asthenia, abdominal pain, gingival hemorrhage, epistaxis, hypercolored urine intermittently. In the physical exam we have a pale patient, slightly jaundiced and with petechiae.

The patient has been going to the doctor's office for the last three years with similar concerns, accompanied with infectious episodes. The last episode, the patient presented with an hemoglobin of 4,7 g/dL, a hematocrit of 14%, leucocytes of 200 x mm³, platelets of 1000 x mm³, reticulocytes of 4%, and a negative Coombs test. The principal cause of pancytopenia in PNH is the sensitivity of the blood cells to complement that cause cell lysis.

This pathology has different forms of presentation: One of the forms presents with signs of hemolysis and bone marrow failure. This pathology has a variable course with constant exacerbations and remissions, or causing death little time after the diagnosis depending on the number of affected cells. The diagnosis is made with the Ham test, the saccharose test or flow cytometry. Because of the history of frequent infections, hemorrhages, petechiae and the laboratory results, he is taken as a patient with a possible bone marrow failure. Recommendations are made for his possible diagnosis of PNH and a Ham test is ordered.

Key Words: Anemia; Pancytopenia; Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria.

Hemoglobinuria Paroxística Noturna: reporte de um caso

Resumo

A Hemoglobinúria Paroxística Noturna, HPN, é causa pouco frequente de pancitopenia com incidência aproximada de 1/100.000 pessoas; mas, deve ser considerada pelo impacto que pode provocar nos pacientes, levando-os até à morte. Apresentou-se o caso de um varão de 26 anos, com três anos de evolução com sintomas de curso intermitente, consistente em dispneia, febre, astenia, adinamia, dor abdominal, Sangramento gengival, epistaxe, urinas hipercoloridas intermitentes. No exame físico, aparece pálido, tom icterico, petéquias. Havia apresentado nos últimos três anos, quadros similares, acompanhados de episódios infecciosos. Durante o último quadro apresentou hemoglobina de 4,7 g/dL, hematócrito de 14%, leucócitos de 200xmm³, plaquetas de 1000xmm³, reticulócitos 4%, Teste de Coombs negativo. O transtorno básico da Hemoglobinúria Paroxística Noturna

HPN responsável pela pancitopenia, é a sensibilidade das células hematológicas ao complemento, causando lise celular.

Esta patologia tem várias formas de apresentação: uma delas percorre com signos de hemólises e falha medular. Seu curso é variável, com remissões e exacerbações, causando a morte pouco depois do diagnóstico, dependendo do número de células afetadas; Seu diagnóstico se estabelece com a prova de Ham, a prova da sacarosa ou a Citometria de fluxo. Pelos antecedentes de infecções repetidas, sangradas, e resultados de laboratório, se enfoca como uma possível falha medular, se formulam recomendações para seu diagnóstico sob a suspeita de uma HPN e se solicita Teste de Ham.

Palavras Chave: Anemia; Pancitopenia; Hemoglobinúria Paroxística Noturna.

Fecha de recibo: Agosto/2012

Fecha aprobación: Octubre/2012

Introducción

La HPN es un desorden adquirido, clonal, caracterizado por una sensibilidad aumentada de los eritrocitos a la lisis mediada por el complemento, causada por mutaciones somáticas en el gen PIG-A, lo que genera afección en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI). El GPI es utilizado por algunas proteínas como sistema de anclaje a membrana celular. La alteración del gen PIG-A se da en las células pluripotenciales, lo cual influye directamente en la afección de todos los linajes hematopoyéticos (1).

La HPN se presenta por igual en ambos géneros, con mayor frecuencia entre los 30 y 40 años, su incidencia es aproximadamente de uno a cinco casos por millón de habitantes, aunque presenta múltiples variaciones en la literatura, lo que apunta a que podría ser aún más baja, diez veces menor a la anemia aplásica.

Aunque no se registra predisposición familiar ni racial, se describe con mayor frecuencia en algunos países asiáticos (2).

Clínicamente se manifiesta como una enfermedad polimorfa, caracterizada por un síndrome hemolítico crónico, insidioso, con exacerbaciones que suelen aparecer después de situaciones desencadenantes tales como infecciones, esfuerzo físico, vacunaciones, ingesta de hierro, ácido acetil salicílico entre otros. Su espectro clínico puede acompañarse por hemoglobinuria, anemia aplásica, citopenias periféricas con médulas óseas celulares y trombosis (2).

Dentro de los hallazgos de laboratorio más importantes se encuentran: anemia, ferropenia, reticulocitos elevados, haptoglobina disminuida. La hemoglobinuria y la presentación nocturna de los síntomas no son una constante, están

presentes solo en 1/4 de los individuos afectados. Su diagnóstico se establece con la prueba de Ham, la prueba de la sacarosa o la Citometría de flujo (3). Se presenta un caso clínico de importancia semiológica, pues su diagnóstico solo fue establecido a partir del análisis sobre el curso sintomatológico del paciente y algunos hallazgos en la historia clínica sugestivos de la patología, que a pesar de presentar una baja frecuencia genera un rápido e importante deterioro de los pacientes que la padecen, por lo cual es importante su temprano diagnóstico, impactando así positivamente en la salud de los pacientes.

Caso Clínico

Paciente de género masculino, 26 años de edad, ingresa al hospital local refiriendo cuadro actual de 17 días de evolución, caracterizado por astenia, adinamia, dolor de miembros inferiores, tos húmeda productiva con expectoración hemoptoica, fiebre, dolor torácico no pleurítico y abdominal generalizado, de tres días de evolución. Ingresó alérgico, con presión arterial 130/80 mmHg, frecuencia cardíaca de 102 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 26 respiraciones por minuto, temperatura de 38,3°C; al examen físico se encuentra consciente, orientado, escleras ictericas, palidez mucocutánea, se observan costras hemáticas antiguas en fosas nasales. Tórax simétrico, punto de máximo impulso visible hiperkinético, estertores bibasales, ruidos cardíacos taquicárdicos sin ningún agregado, abdomen distendido con dolor generalizado a la palpación profunda, sin masas ni visceromegalias, sin signos de irritación peritoneal, perfusión distal disminuida, examen neurológico dentro de los límites normales, piel y faneras con petequias en miembros inferiores.

Inicialmente recibe dipirona endovenosa y refiere mejoría de su cuadro doloroso; se le practican varios exámenes paraclínicos. Al segundo día abandona el hospital por voluntad propia, debido a que “en hospitalizaciones anteriores por cuadros similares permanece mucho tiempo sin encontrar solución a su problema, y manifiesta que sus síntomas desaparecen de repente”.

Su familia lo reingresa tres días más tarde, con exacerbación de fiebre, dolor torácico y abdominal, y adicionalmente refiriendo disnea moderada que mejora con la administración de O₂. Permanece hospitalizado y se le practican estudios paraclínicos. Al cuarto día de hospitalización refiere disnea severa y dolor en el 1/3 inferior del muslo derecho, fiebre (38,2°C), y se observa área tumefacta y eritematosa.

Continúa en peores condiciones con exacerbación de su sintomatología, por lo que se decide, según hemograma, transfundir dos unidades de concentrado globular; recibe manejo analgésico y logra estabilidad de su cuadro. Se hace diagnóstico de absceso en tercio inferior pierna derecha, por lo que se inicia manejo antibiótico; a los dos días se observa salida de larvas y se hace diagnóstico de miasis cutánea, se maneja con limpieza local y continúa con administración de antibiótico, antiinflamatorio, analgésico y antipirético.

Permanece hospitalizado durante un mes con estabilidad en su cuadro, a espera de estudios complementarios y remisión a un nivel superior; durante este mes de hospitalización presenta un episodio de neumonía nosocomial con hemocultivos que reportan *Streptococo pneumoniae* resistente a la penicilina; se maneja con ceftriaxona y trasfusiones.

Considerando los antecedentes infecciosos, de sangrado, y el compromiso en el cuadro hemático de las tres líneas celulares con diagnóstico de falla medular, se dan recomendaciones a los médicos tratantes para solicitar test de Ham, cuyo resultado fue negativo.

En el control posterior en consulta externa se repite test de Ham, cuyo resultado es positivo. Se formulan corticosteroides: 10mg cada 12 horas de prednisolona, ciclofosfamida 30mg/kg en 5 días y factor estimulante de colonias, que el paciente no recibe.

Una semana después ingresa por urgencias, febril (40,5°C), con dificultad respiratoria severa, pálido, diaforético e hipotenso. Durante la intubación orotraqueal presenta hemorragia de vía aérea alta y fallece con diagnóstico presuntivo de shock séptico.

Como antecedentes de importancia refiere presentar hace tres años cuadros similares al actual, con una frecuencia de dos episodios por año aproximadamente y siempre ha requerido transfusiones de concentrado globular. Fue diagnosticado con anemia hemolítica autoinmune; manejado con prednisolona en periodos de remisiones y exacerbaciones.

Al paciente se le realizaron dos test de Coombs directo e indirecto los cuales fueron negativos, anticuerpos antinucleares negativos, test para VIH negativo, niveles de vitamina B12 normales, en sus cuadros hemáticos presentó hematocrito que descendió desde 20,9% hasta 12,9%, hemoglobina desde 5 hasta 3,9 mmol/dL, leucocitos desde 2100 hasta 700, neutrófilos desde 1100 hasta 30, linfocitos desde 800 hasta 65 y plaquetas por mm³ desde 19000

hasta 1000. Presentó hiperbilirrubinemia de predominio indirecto, niveles de haptoglobina 25 mg/dL, con un aspirado de médula ósea que reportó ligera hipoplasia medular y descarta malignidad.

Discusión

La HPN es consecuencia de la expansión clonal no maligna de células progenitoras hematopoyéticas que han adquirido una mutación somática en el gen PIG-A 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 de glucosil fosfatidil inositol (GPI). La ausencia de estas proteínas provoca la aparición de hemólisis intravascular que suele ser la manifestación principal de la enfermedad, aunque la HPN puede presentarse como un síndrome de insuficiencia medular (4).

La expresión clínica de la HPN es muy variable, desde casos con pequeña sintomatología hasta casos muy graves e incapacitantes. La supervivencia media de la HPN se sitúa en torno a los 10 a 15 años tras el diagnóstico. Los fenómenos tromboembólicos, característicamente recurrentes y de localización atípica (abdominal, visceral, cerebral, cutánea), ocurren en casi la mitad de los pacientes y constituye la principal causa de muerte (5).

El término hemoglobinuria paroxística nocturna es inadecuado, dado que solo menciona un aspecto de la enfermedad que se comprueba en menos de la cuarta parte de los individuos. Su comienzo suele ser insidioso y su evolución tiende a ser prolongada y variable (2). El patrón 'clásico' de HPN se caracteriza por episodios de hemólisis intravascular

y orinas oscuras, que ocurren sobre todo asociados con el sueño y con una periodicidad irregular. Los episodios de hemólisis clínica se han relacionado con las infecciones, como es el caso del paciente presentado, la menstruación, la administración de medicamentos, transfusiones, cirugías, ejercicio intenso o vacunaciones. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se observa el cuadro típico, sino hemólisis intravascular crónica sin patrón nocturno definido, que puede cursar con pancitopenia, carencia de hierro, trombosis venosas e infecciones a repetición, por una posible asociación con un defecto inmune (2).

Al inicio de la enfermedad el paciente refiere astenia, adinamia, ictericia y otros síntomas de hemólisis crónica sin hemoglobinuria obvia. La identificación correcta de la enfermedad se demora entre 2,5 y 3 años. Las crisis leves pueden pasar inadvertidas, pero las más serias pueden provocar somnolencia, malestar general, fiebre, cefaleas que pueden ser intensas y persistir varios días, dolor subesternal, lumbar o abdominal el cual puede ser tipo cólico y prolongarse de uno a dos días. La hemoglobinuria está presente solo en una cuarta parte de los enfermos y la mayoría no presentan exacerbaciones nocturnas, debidas al incremento de la hemólisis durante el sueño (6).

Las infecciones son frecuentes y se atribuyen a alteraciones de los leucocitos, los cuales en la HPN tienen una elevada sensibilidad a la lisis, mediada por complemento y disminución en la expresión de proteínas de membrana, lo que trae como resultado una actividad quimiotáctica y fagocítica pobre (6). La trombocitopenia puede ser severa y las complicaciones hemorrágicas ocupan un lugar importante en el cuadro clínico de la HPN y se constituye en la segunda

causa de muerte. En el caso del paciente estas alteraciones en las líneas celulares hemáticas constituyeron probablemente el camino a una disfunción celular severa y a la muerte (7).

La HPN puede estar asociada a varias patologías hematológicas, entre las cuales la aplasia medular está estrechamente relacionada. Entre el 10 y 25% de los pacientes con HPN pueden desarrollar una aplasia medular secundaria. Del 9 al 13% de las aplasias evolucionan a la HPN, y el 58% de las HPN pueden desarrollar una aplasia (8).

El diagnóstico de la HPN se basa en pruebas serológicas especiales que detectan la sensibilidad de los glóbulos rojos a la lisis, mediada por concentraciones mínimas de complemento. El test de Ham es un método diagnóstico ampliamente utilizado que evalúa la susceptibilidad de los eritrocitos a la lisis en suero humano acidificado. Su eficacia es limitada, porque puede reportar falsos negativos por el efecto de transfusiones previas, y falsos positivos en la anemia diseritropoyética congénita tipo II. Actualmente la citometría de flujo es el método diagnóstico de elección, el cual puede ser empleado con resultados similares a la Prueba de Ham, con mayor costo y menor disponibilidad en Colombia (3).

La utilización del test de Ham en el paciente fue importante para finalmente llegar al diagnóstico de HPN; inicialmente el resultado negativo del primer test probablemente es explicado por los antecedentes de transfusiones previas, pero en una segunda ocasión una vez el paciente estuvo hemodinámicamente estable, este test reportó positivo concluyendo finalmente en el diagnóstico de la enfermedad. El diagnóstico de la HPN no se reduce solamente a la demostración

de los efectos de la mutación del gen *PIG-A*, sino que debe ser correlacionado cuidadosamente con la clínica y los datos biológicos del paciente (3).

El curso clínico es variable, con muerte en algunos casos unos cuantos meses después del diagnóstico, y en otros casos curso crónico con remisiones y exacerbaciones. Además se han descrito transformaciones a leucemia o a síndrome mielodisplásico (9). El tratamiento de elección para la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna se basa en tres aspectos fundamentales (9):

- Corrección de la anemia
- Prevención y tratamiento de la trombosis
- Modificación de la hematopoyesis

En la corrección de la anemia inicialmente se debe atender el componente hemolítico de la enfermedad (debido al sistema del complemento), el cual por elección se hace con glucocorticoides a dosis de 1mg/Kg/día, porque se cree que pueden inhibir la activación del complemento por vía alterna o estabilizar la membrana eritrocitaria. Además se deben suministrar glóbulos rojos, pero sin glicerol y lavados en solución salina o congelados y recalentados, con el objeto de no aumentar la hemólisis por la administración de componentes del complemento con el hemoderivado (9).

La trombosis frecuentemente está asociada a la HPN, esta debe ser prevenida con administración de heparinas, para luego continuar con warfarina en periodo no menor a seis meses, y de vital importancia vigilar los indicadores de coagulación

(9). Sin embargo, en el caso presentado la heparina no tenía indicación por la trombocitopenia y la diátesis hemorrágica que el paciente presentaba.

En cuanto a la modificación de la hematopoyesis, se basa en tres aspectos: los andrógenos tienen efecto limitado pero pueden estimular la hematopoyesis en algunos pacientes, especialmente en los que cursan con hipoplasia medular severa, el danazol es el compuesto de este grupo más empleado. Actualmente se están empleando citocinas recombinantes como la eritropoyetina y el factor estimulante de colonias granulocíticas (CSF – G), pero por lo general son poco efectivos y de alto costo (9).

Basándose en la suposición de que los linfocitos T modifican la hematopoyesis y pueden desempeñar un rol importante en su disminución, se ha administrado globulina antitimocítica (GAT) obtenida de equino a pacientes con anemia aplásica, obteniendo un 60% de remisión en casos de HPN (9). El trasplante de médula ósea ha sido poco utilizado, pero ofrece gran esperanza de curación para estos pacientes, especialmente en niños para los cuales el pronóstico es pobre (10). El dextran, un expansor de volumen, ha sido empleado en los casos de crisis con buenos resultados. La esplenectomía no es efectiva y en ocasiones puede causar la muerte (9). La FDA recientemente aprobó el uso de eculizumab como inhibidor del sistema del complemento, el cual disminuye la hemólisis, la necesidad de transfusión de glóbulos rojos y el riesgo de trombosis, aumentando la calidad de vida de los pacientes con HPN (11).

No se declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Brodsky, R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman, R.; Benz, E.J., Jr; Shattil, S.J., et al., editors. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: E; 2005. p. 419-27.
2. ARRUDA M. RODRIGUES C. YAMAMOTO M. FIGUEIREDO M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: from physiopathology to treatment. Assoc. Med. Bras 2010; 56: 214-221.
3. Tembhare P, Ramani M, Syed K, Gupta AD. Flow cytometric analysis of erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria reveals superiority of CD59 as a diagnostic marker compared to CD55. Indian J Pathol Microbiol 2010; 53:699-703.
4. Luzzatto L, Gianfaldoni G. Recent advances in biological and clinical aspects of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. International Journal of Hematology. 2006; 84: 104-112.
5. Brodsky R. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2010; 95: 855-856.
6. Gupta PK, Charan VD, Kumar H. PNH revisited: Clinical profile, laboratory diagnosis and follow-up. Indian J Pathol Microbiol 2009;52:38-41.
7. De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 2008; 8: 99-106.
8. Orazi A, Czader M. Myelodysplastic Syndromes. AJCP 2009; 132:290-305.
9. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 113: 6522-6527.
10. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano A, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Haematologica 2010; 95: 983-988.
11. Risitano A.,Notaro R., Luzzatto L., Hill A., Kelly R., Hillmen P. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria--Hemolysis before and after Eculizumab. The New England Journal of Medicine. 2010; 2: 363 - 365.