

# 3

## HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA

\* William Uribe Arango

### RESUMEN

Se presenta una revisión de la fisiopatología, diagnóstico, diagnóstico diferencial, características clínicas y enfoque terapéutico de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Palabras clave:** Hemoglobinuria nocturna paroxística, test de Ham, anemia aplástica.

### SUMMARY

It is presented a review of the pathophysiology, diagnostic, differential diagnostic, clinical aspects and therapeutic approach of the patients with the diagnostic of nocturnal paroximal hemoglobinuria.

**Key words:** Nocturnal paroximal hemoglobinuria, Ham's test, aplastic anemia.

---

\* *Residente de tercer año de Cardiología y Medicina Interna, Facultad de Medicina U.P.B.  
Separatas y correspondencia: William Uribe Arango. A.A. 60048 Medellín.*

## INTRODUCCION

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), ha sido comúnmente considerada como un tipo de anemia hemolítica, cuando en realidad es un trastorno de la célula madre hemopoyética caracterizado por la formación de plaquetas, granulocitos y eritrocitos defectuosos (sin afectar los linfocitos) (1,2,3). El nombre de HPN, sugiere que una característica importante en esta enfermedad es la variación cíclica en la hemoglobinuria. Sin embargo, en muchos pacientes la hemoglobinuria es muy irregular u oculta (1). La sensibilidad al complemento, característica de la HPN, ocurre además en algunos pacientes con anemia aplásica, anemia sideroblástica (7) y con mielofibrosis (2,6).

En 1882, Strubing describió un paciente con hemoglobinuria después del sueño, el plasma de éste era rojo y Strubing sugirió que los eritrocitos eran destruidos dentro del torrente sanguíneo. Además, detectó en la orina un material granular de color café amarillo, lo que debió haber correspondido a hemosiderina; éste se considera el primer caso reportado en la literatura de la enfermedad. Marchiafava y Micheli, estudiaron profundamente esta enfermedad, por lo cual en algún tiempo se conoció como "Síndrome Marchiafava-Micheli", pero esta designación fue cayendo en desuso con el paso de los años (1). En 1937, Thomas Hale Ham observó que las células de los pacientes con HPN se hemolizaban cuando eran incubadas con suero normal acidificado. Esta lisis parecía ser debida a la activación del complemento porque los procedimientos que inactivaban el complemento abolían la reacción (9).

## ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

### CAUSA DE LA HPN

La HPN es un defecto intracorpúscular adquirido a nivel de la célula madre que se

presenta principalmente en adultos jóvenes, aunque puede ocurrir a cualquier edad (2,7). Las células de la HPN son una clona, y probablemente surgen como una neoplasia, de la transformación de una sola célula (1). La clona anormal parece surgir más comúnmente en una médula ósea alterada; muchos pacientes con HPN tienen una historia previa de anemia aplásica, ya sea idiopática o inducida por drogas (1,6). Aunque en un trastorno clonal solamente se espera una sola población anormal, a menudo en los pacientes con HPN se observa más de una población de células rojas anormales (con respecto a la sensibilidad del complemento) (1). Puede ser que ocurran mutaciones somáticas adicionales (1,6,8) que producen subclonas de la clona original anormal o que el desarrollo de poblaciones adicionales sea una función del envejecimiento del glóbulo rojo u otros tipos de condicionamiento ambiental (1). La HPN es quizás el mejor ejemplo de enfermedad clonal no maligna (6).

### NATURALEZA DEL DEFECTO DE MEMBRANA

La anormalidad característica de los eritrocitos en los pacientes con HPN es, como ya se ha mencionado, el aumento de la sensibilidad a la lisis mediada por el complemento, ya sea por la vía clásica o alterna (1,2).

Utilizando cantidades determinadas de complemento, es posible identificar varias poblaciones de células, que han sido designadas como HPN I (células normales), HPN II y HPN III (a y b), las cuales manifiestan una sensibilidad (que aumenta en forma progresiva) a la lisis por el complemento y depósito de C3 en cantidad que aumenta en las membranas de los glóbulos rojos (1,2). La vida media de los glóbulos rojos varía dependiendo de la subpoblación de células que predomine; así las células HPN III que son las más sen-

sibles al complemento tiene una sobrevivencia muy corta, usualmente estas células son sólo una minoría y las células HPN I y II tienen una sobrevivencia normal y casi normal respectivamente y son la mayoría (2).

El defecto de membrana en los glóbulos rojos de los pacientes con HPN bien pudiera ser la ausencia del factor que disminuye la aceleración (FDA) de las membranas, el cual es una proteína reguladora de membrana (1,2,3). Este factor acelera la tasa de destrucción de la convertasa de C3 unida al eritrocito y por lo tanto protege las células normales de la acción lítica del complemento (1,6,9). Se ha propuesto que en ausencia de esta acción, el C3d unido a la superficie sea amplificado por la convertasa de C3, lo que se traduce como fenómeno final en una inhibición de la activación de C3 a nivel de la membrana (1,2). Aunque los eritrocitos de la HPN también son deficientes en el receptor del C3d, la sola ausencia de este receptor no causa sensibilidad al complemento (1). No solamente los glóbulos rojos de la HPN, sino también los granulocitos, los monocitos, ocasionalmente una subpoblación de linfocitos y las plaquetas son deficientes en el factor que disminuye la aceleración (1,6). El factor que disminuye la aceleración puede estar presente en los progenitores de los eritrocitos de los pacientes con HPN y posteriormente durante la maduración se puede perder (1). Los glóbulos rojos de los pacientes con HPN también son deficientes en una proteína llamada "inhibidor de membrana de la lisis reactiva", la cual regula la activación del complejo de ataque a la membrana y el factor de restricción homóloga o proteína reguladora de membrana (proteína que une el C8), que inhibe la expresión del complemento mediada por los canales de transmembrana, es decir interfiere con el ensamblaje del complejo final del complemento (1,6,9). Las células HPN I y II tienen pequeñas cantidades del

factor que disminuye la aceleración y del factor de restricción homóloga (9). En las células HPN III, se ha encontrado una deficiencia de la proteína que une al C8, lo que inhibe la activación del C8 y el C9 (2).

Los granulocitos y las plaquetas también muestran aumento de la sensibilidad a la lisis mediada por el complemento. Las células más inmaduras de la médula ósea en las que se ha demostrado la anormalidad de membrana característica de la HPN, son los eritroblastos y promielocitos; posteriormente se demostró la presencia de esta misma anormalidad en los precursores medulares de las series eritroide y mieloide (unidad formadora de colonias eritroide (CFU-E), unidad generadora eritroide (BFU-E) y unidad formadora de colonias de los granulocitos y macrófagos (CFU-GM) (8).

Puesto que el factor que disminuye la aceleración, el factor de restricción homóloga, la fosfatasa alcalina leucocitaria y la acetilcolinesterasa, que también están deficientes en los pacientes con HPN, están unidos a la membrana del eritrocito a través de un sistema de anclaje fosfolipídico, unión mediada por el glicosil fosfatidil inositol; ha sido propuesto que puede haber un defecto en la síntesis de la molécula base de este mecanismo de anclaje (1,2,6,9).

En algunas ocasiones los pacientes con anemia aplásica pueden desarrollar HPN o viceversa, siendo más común la primera forma; debido a esta relación se ha denominado síndrome de anemia aplásica/hemoglobinuria paroxística nocturna (AA/HPN) (6). Con base en la observación anterior, se ha propuesto una teoría que permite entender la relación que existe entre estas dos enfermedades, aunque hasta el momento no existen pruebas directas para apoyarla: el daño a la hemopoyesis normal, cualquiera que sea su causa, puede ser mediado a través de un mecanismo que compromete una o más moléculas de su-

perficie (proteínas de membrana) unidas a las células madre (o a progenitores más maduros) a través del sistema de anclaje fosfolipídico. Una mutación somática que produzca falla en este sistema de anclaje dará origen a una clona la cual, aunque hipersensible a la lisis por el complemento, es capaz al mismo tiempo de escapar al daño sufrido por las células normales (6).

En ausencia de hipoplasia o aplasia medular, una clona de HPN nunca se expandiría por encima del límite de detectabilidad al laboratorio, aproximadamente 1% de los glóbulos rojos circulantes; sólo se haría aparente cuando las células normales estén disminuidas. Es decir, con esta teoría se sugiere que cada caso de HPN está asociado con una médula ósea hipoplásica, más aún, que la enfermedad primaria es la falla de la médula ósea (6).

Si no se origina la clona de la HPN, el cuadro clínico será el de la anemia aplásica; si se origina una clona HPN con una capacidad de crecimiento limitada o si surge tardíamente, el cuadro clínico será el del síndrome AA/HPN y si se origina una clona (algunas veces más de una) de HPN con una capacidad de crecimiento mayor, entonces se presentará el cuadro típico de la HPN (6).

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

**HEMOGLOBINURIA:** La hemoglobinuria nocturna de la cual la HPN deriva su nombre (es decir orina roja o café en la mañana al levantarse), ocurre solamente en una minoría de los pacientes. Cuando la enfermedad sigue su patrón cíclico clásico (1,2), la hemoglobinuria se presenta durante el sueño sin importar la hora del día (1). Inicialmente, se pensó que la hemoglobinuria nocturna era una función de la disminución del pH durante el sueño, pero posteriormente se comprobó que esto no era así

(1). En la mayoría de los pacientes con HPN la hemólisis ocurre irregularmente. Las crisis hemolíticas pueden ser desencadenadas por infecciones, reacciones a drogas e inmunizaciones, cirugías, menstruación y posiblemente por ejercicio extremo (1,5,8). La transfusión con sangre total a menudo exagera la hemólisis, posiblemente por aumento en el aporte de algunos componentes del sistema del complemento. La administración de medios de contraste, como los utilizados en las pielografías o mielografías, pueden precipitar la hemólisis porque activan el complemento (1).

**HEMOLISIS CRÓNICA:** Los pacientes con HPN manifiestan todos los signos clínicos y de laboratorio de la anemia hemolítica crónica. La debilidad, disnea y palidez son comunes, principalmente cuando la anemia es muy severa. En algunos pacientes se puede encontrar esplenomegalia, pero usualmente es muy modesta (1).

**DEFICIENCIA DE HIERRO:** Se convierte a menudo en una de las manifestaciones de la HPN debido a la pérdida de hierro en la orina tanto en forma de hemosiderina como de hemoglobina. La administración de hierro a estos pacientes algunas veces produce signos francos de hemólisis caracterizados por la aparición de hemoglobinuria (1). Aunque este efecto del hierro, ha sido atribuido a su efecto peroxidante que aumenta el daño de la membrana del eritrocito, parece más probable que sea debido al aumento en la producción de glóbulos rojos normales y anormales por la médula ósea, ya que los glóbulos rojos nuevos anormales sufrirán hemólisis (1).

**SANGRADO:** La trombocitopenia puede ser muy severa en pacientes con HPN, y en estos casos las complicaciones hemorrágicas extensas son un hallazgo prominente en la presentación clínica de la HPN (1).

**TROMBOSIS:** Aunque las complicaciones trombóticas ocurren en otras formas de

anemia hemolítica, en la HPN son particularmente prominentes y severas. La razón para esto no es muy clara, pero puede estar relacionada con la activación de las plaquetas por el complemento o con la liberación intravascular de ADP de los glóbulos rojos, lo que conduce a agregación plaquetaria (1). La vida media de las plaquetas en estos pacientes es normal (1,2,3).

Las trombosis venosas representan una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la HPN (1). El mecanismo de la trombosis aún no se conoce, pero probablemente tiene que ver con el aumento del recubrimiento por el complemento de las células sanguíneas, principalmente las plaquetas (4). El síndrome de Budd Chiari (trombosis de las venas hepáticas), se presenta con bastante frecuencia en estos pacientes (1,4). Otros sitios de trombosis venosas son: las venas mesentéricas, portales, cerebrales y periféricas (2). Puesto que las endotoxinas activan el complemento a través de la vía alterna, el hecho de que el sistema portal esté comprometido en una forma predilecta en estos pacientes, es debido a que la endotoxina es absorbida del intestino, lo cual activa localmente el complemento sobre las plaquetas (4). En los pacientes con HPN es más común el dolor en el abdomen o en la parte inferior de la espalda, probablemente por trombosis de las pequeñas venas (2), que en los pacientes con otro tipo de anemia hemolítica (1).

**EMBARAZO:** Las pacientes embarazadas tienen mayor frecuencia de aborto y tromboembolismo venoso, aunque el feto puede ser normal. Hay un estudio que reporta que el embarazo puede ser normal hasta en un 33% de los casos y que las complicaciones que amenazan la vida materna son más bien poco frecuentes (1).

**MANIFESTACIONES RENALES:** En los pacientes con HPN se puede observar una

gran variedad de anormalidades renales, las cuales incluyen: hipostenuria, alteración de la función tubular y disminución de la depuración de creatinina (1,5). La mayoría de los pacientes tienen episodios de hematuria y proteinuria diferentes a la hemoglobinuria. Puede presentarse falla renal aguda, la cual generalmente es leve, transitoria y crónica (1,5). Los trastornos renales en la HPN probablemente sean debidos a trombosis microvasculares a repetición (5).

#### **MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS:**

En estos pacientes se puede presentar cefalea severa o dolor en los ojos, sin que se pueda demostrar una anormalidad neurológica objetiva. Estas complicaciones pueden ser debidas a la oclusión de pequeñas venas. La trombosis venosa cerebral franca es poco común en estos pacientes (1).

## **CARACTERISTICAS AL LABORATORIO**

**SANGRE:** La anemia puede ser muy severa con valores de hemoglobina por debajo de 5 g/dl y en otros casos puede ser normal (1,2). Usualmente se encuentra una reticulocitosis de leve a moderada; tendiendo a ser menor en proporción con la anemia que en otro tipo de pacientes con hemólisis crónica. Los índices eritrocitarios pueden mostrar una ligera macrocitosis debido a la presencia de los reticulocitos, pero si el paciente ya se ha vuelto deficiente en hierro, los glóbulos rojos serán microcíticos e hipocrómicos (1). El recuento leucocitario es característicamente bajo, principalmente por disminución en los granulocitos y el recuento plaquetario generalmente está disminuido, pero hasta en un 20% de los pacientes puede ser normal (1,2).

**MEDULA OSEA:** El hallazgo más característico es la hiperplasia eritroide. Sin em-

bargo, la celularidad medular no está muy aumentada y en algunos casos puede haber aplasia. El hierro medular usualmente está ausente (1).

**ORINA:** Lo más común es encontrar hemoglobina libre (hemosiderinuria) en la orina y en algunas ocasiones se pueden encontrar cilindros de hemoglobina (1).

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de HPN debe ser sospechado en todo paciente con pancitopenia de origen desconocido, principalmente cuando se acompañe de reticulocitosis; al igual que en pacientes con anemia inexplicable, hemólisis crónica, hemoglobinuria y eventos trombóticos (1,3). Debido a la gran variabilidad en la severidad de su presentación, la HPN puede permanecer sin diagnóstico por un largo período de tiempo (2,3). Los mejores exámenes para el "screening" de la HPN son el "test" de hemólisis de la sacarosa (1,2) y el examen de la orina en busca de hemosiderina (1). Si el "test" de hemólisis de la sacarosa es positivo, el diagnóstico debe ser confirmado con el "test" completo de hemólisis ácida de HAM (1). El "test" de HAM utiliza la mezcla de glóbulos rojos del paciente con suero humano normal fresco que ha sido levemente acidificado (3,9).

Ocasionalmente, la sensibilidad al complemento, característica de las células rojas de los pacientes con HPN, no puede ser demostrada, lo que probablemente ocurre cuando la producción de células HPN es relativamente baja y la mayoría han sido destruidas ya sea en la médula o en la circulación. Por lo anterior, es por lo que no se puede considerar que un "test" de sacarosa negativo en forma aislada sea evidencia absoluta de que un paciente no tiene HPN. En estos pacientes es de mucha ayuda la presencia de hemosiderinuria para confirmar el diagnóstico (1).

Otros hallazgos que ayudan al diagnóstico de la HPN son: la disminución de la actividad de acetilcolinesterasa de los glóbulos rojos, la disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina leucocitaria, la disminución o ausencia del nivel sérico de haptoglobina, ya que la hemólisis es intravascular y el aumento de la DHL; hallazgos todos en presencia de Coombs negativo (1,3). La hemosiderinuria puede presentarse en las hemólisis intravasculares de cualquier etiología, sin embargo son pocos los trastornos que la producen (HPN, hemoglobinuria paroxística del frío, reacción hemolítica transfusional, hemólisis traumática, quemaduras extensas y hemólisis debida a lisinas) (2).

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La trombocitopenia y la leucopenia ayudan a diferenciarla de otros tipos de anemia hemolítica. La hemosiderinuria usualmente no ocurre en otras formas de anemia hemolítica, excepto en los que se presente una hemólisis intravascular significativa, como en la anemia hemolítica asociada con válvulas cardíacas (1).

Aunque la anemia diseritropoyética congénita tipo II o multinuclearidad eritroblástica hereditaria con un suero acidificado positivo (HEMPAS, por sus siglas en inglés), se caracteriza por un "test" de lisis acidificado positivo y usualmente no hay problema para diferenciarla de la HPN (1,3). La lisis de las células en HEMPAS es debida a la presencia, en el suero normal, de anticuerpos contra antígenos poco usuales en su superficie (1). En este trastorno la sensibilidad al complemento resulta de una excesiva fijación de moléculas de C4 por la molécula de C1 (2). El suero de los pacientes carece del aloanticuerpo requerido, por lo cual las células HEMPAS no se lisan en su propio suero, ya que esta sensibilidad

existe en la vía clásica (mediada por anticuerpos) pero no en la vía alterna (2). Además, la HEMPAS es un trastorno hereditario y no se asocia con trombocitopenia ni leucopenia (1).

Finalmente, se debe descartar HPN en los pacientes que se presentan con anemia aplásica (1,6). Cuando este tipo de pacientes tienen un recuento reticulocitario ligeramente elevado, los "test" para la HPN pueden demostrar que una clona sensible al complemento ha aparecido. También se debe descartar HPN en los pacientes que se presentan con trombosis a repetición (1).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la HPN se basa principalmente en las medidas de soporte tales como la transfusión, los antibióticos, el ácido fólico y la anticoagulación (1,3). Los pacientes apropiados pueden ser curados por trasplante de médula ósea (1).

**TRANSFUSIONES:** Las transfusiones con glóbulos rojos son a menudo necesarias en el manejo de los pacientes con HPN severa; la transfusión no solamente le sirve a los pacientes para aumentar el nivel de hemoglobina sino para suprimir la producción medular de células rojas durante los episodios de hemoglobinuria sostenida o de crisis dolorosas sostenidas (2,3). Las reacciones pirogénicas a la transfusión son comunes en los pacientes con HPN y un aumento en la hemólisis de los propios glóbulos rojos del paciente usualmente sigue a la transfusión. Estos efectos adversos pueden ser controlados mediante la administración de glóbulos rojos lavados, ya que no contienen plasma y por lo tanto carecen de complemento (1,2).

**FERROTERAPIA:** La deficiencia de hierro ocurre en estos pacientes como consecuencia de la pérdida urinaria. La administración de hierro oral generalmente es sufi-

ciente, aunque puede ocurrir un aumento de la hemoglobinuria durante el tratamiento, a causa del aumento en la producción de células HPN, sensibles al complemento, por la médula; aun así el efecto neto positivo de la administración de hierro puede disminuir los requerimientos de transfusiones de sangre (1,2,3).

**ESTEROIDES:** Se han utilizado andrógenos y glucocorticoides en el tratamiento de la HPN (1,2). Los glucocorticoides a una dosis que varía entre 20-60 mg de prednisona interdiaria, han demostrado ser útiles en algunos pacientes. El uso crónico de esteroides, se debe reservar para los pacientes en quienes se disminuyan los requerimientos de transfusión con dosis bajas bien toleradas (1).

**ANTICOAGULANTES:** Hasta el momento no hay un beneficio claro con el uso profiláctico de anticoagulantes (1,4). El papel principal de los anticoagulantes orales en el manejo de la HPN, es en la profilaxis y tratamiento de las complicaciones trombóticas, tales como la trombosis postquirúrgica y el síndrome de Budd-Chiari (1,2). Algunas veces se ha utilizado la anticoagulación en el manejo de los pacientes con episodios dolorosos del abdomen y la espalda a repetición, pero aún no hay datos suficientes para su uso rutinario (1). La heparina causa aumento de la tasa de hemólisis en algunos pacientes (uso cuidadoso) (2,3).

**ESPLENECTOMIA Y TRASPLANTE DE MEDULA OSEA:** La esplenectomía, usualmente no está indicada y tiene una respuesta favorable sólo en pocos casos. A causa de los riesgos considerables de tipo tromboembólico en estos pacientes, las cirugías electivas de cualquier tipo, incluyendo la esplenectomía, se deben evitar en lo posible (1,2). El trasplante de médula ósea es el único tratamiento curativo, aunque costoso y de alto riesgo (1).

**OTROS TRATAMIENTOS:** La hemólisis puede ser disminuida temporalmente mediante la infusión de una solución con dextrán, la cual se debe utilizar solamente en los casos de extrema urgencia. Se ha utilizado la 6-mercaptopurina en el manejo de estos pacientes y se ha logrado la supresión de la clona anómala pero sin resultados clínicos importantes (1).

## CURSO Y PRONOSTICO

El curso clínico de la HPN es muy variable (1). La mayoría de los pacientes con HPN clásica tienen una expectativa de vida de menos de 10 años, aunque al menos la mitad de los pacientes pueden sobrevivir por muchos años (2,7). En raros casos el paciente puede sucumbir a esta enfermedad en unos pocos meses después del comienzo de los síntomas. Otros pacientes experimentan un curso crónico en el cual la severidad de la enfermedad es variable. Algunas veces la clona anormal desaparece y el paciente se cura (1). El desarrollo de leucemia aguda y síndrome mielodisplásico son poco comunes, pero se presentan (1). La complicación letal más común son los episodios trombóticos (1,2,7), del tipo del síndrome de Budd-Chiari, aunque las complicaciones de la pancitopenia también pueden conducir a la muerte (1).

## REFERENCIAS

1. Beutler, Ernest. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. p. 188-192. En: Williams, Joseph William. Hematology. Fourth edition. New York: McGraw-Hill, 1990. 1882 p.
2. Cooper, Richard A. and Bunn, H. Franklin. Hemolytic Anemias: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. p. 1538-1539. En: Harrison, T.R. Principles of Internal Medicine. Twelfth edition. New York: McGraw-Hill, 1991. 2208 p.
3. Tabbara, Imad A. Hemolytic Anemias: Diagnosis and Management. Clin North Am. 76: 649-668; 1992.
4. Hardaway, Robert M. and Adams, Williams H. Blood. Problems in critical care: Thrombosis. Problems in critical care I. 3: 139-174; 1989.
5. Clark, Douglas A. et al. The Kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 57: 83-89; 1981.
6. Rotoli, Bruno and Luzzato, Lucio. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Seminars in hematology. 26: 201-207, 1989.
7. Schreiber, Alan D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revisited. New Eng J Med. 309: 723-724; 1983.
8. Dessypris, Emmanuel N. et al. Increased sensitivity to complement of erythroid and myeloid progenitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. New Eng J Med. 309: 690-693; 1983.
9. Wendell, Rosse F. Dr Ham's test revisited. Blood. 78: 547-550; 1991.