

>> GUÍA
CLÍNICA

HPN

Consenso español
para diagnóstico
y tratamiento de
Hemoglobinuria
Paroxística
Nocturna



COORDINADORES

Ana Villegas

Álvaro Urbano

MIEMBROS DEL COMITÉ CIENTÍFICO

Beatriz Arrizabalaga

Enrique Colado

Anna Gaya

Ataúlfo González

Emilio Ojeda

Alberto Orfao

Álvaro Urbano

Carlos Vallejo

Vicente Vicente

Ana Villegas

ÍNDICE

>> GUÍA CLÍNICA HPN

CONSENSO ESPAÑOL PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

06

INTRODUCCIÓN

14

DETECCIÓN DEL CLON HPN MEDIANTE
ESTUDIO DE CITOMETRÍA DE FLUJO

16

IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS
EN GLICOSIL-FOSFATIDIL-INOSITOL (GPI)
EN EL DIAGNÓSTICO DE HPN

20

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES UNA VEZ
CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO DE HPN

26

TRATAMIENTO DE HPN

32

REGISTRO NACIONAL E INTERNACIONAL DE HPN
(PNH REGISTRY)

34

BIBLIOGRAFÍA

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas que se origina por la mutación adquirida del gen PIG-A (fosfatidil-inositol-glucano A), situado en el brazo corto del cromosoma X¹. Como consecuencia de dicha mutación, no se sintetiza el grupo de anclaje GPI necesario para que numerosas proteínas de membrana se fijen a la superficie celular. Dentro de estas proteínas se encuentran el inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRL (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^{2,3}.

Desde el punto de vista clínico, **la HPN se caracteriza por una anemia hemolítica intravascular, tendencia a la trombosis y un componente variable**

de insuficiencia medular⁴. En la actualidad, consideramos a la HPN como una enfermedad sistémica en la que **varios órganos pueden estar involucrados**, como riñón, pulmón, hígado o sistema nervioso central^{4,5}.

Las complicaciones que se observan son consecuencia directa de la hemólisis y del secuestro de óxido nítrico (NO) por la hemoglobina libre intravascular. La depleción de óxido nítrico produce vasoconstricción periférica, que cursa con disfgia, disfunción eréctil, dolores abdominales y frecuentemente astenia profunda que impide al paciente el desarrollo de su vida normal.

Las complicaciones más frecuentes son las trombosis, que son la principal causa de muerte de la HPN (entre el 40 y el 67% de los pacientes según las series). Las trombosis están generalmente

localizadas en lugares inusuales como venas hepáticas, porta, esplénica, mesentérica o venas del SNC⁶, aunque también pueden observarse en la circulación arterial.

La hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal crónica también forman parte de las complicaciones de la enfermedad. Ocasionalmente, los pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, pero que puede requerir diálisis peritoneal. Un 65% de los pacientes presentan insuficiencia renal crónica, siendo severa (grado 3 o superior) en el 21% de los casos⁷.

Dado que es una enfermedad que afecta preferentemente a adultos jóvenes en edad fértil, el embarazo complica el curso natural de la enfermedad, ya que se da un aumento de la morbilidad tanto para el feto como para la madre. Se ha estimado, en las

distintas series publicadas, que la mortalidad para la madre durante el embarazo e inmediato postparto, oscila entre el 12 y el 21%⁸. En el feto existe riesgo de prematuridad y aborto⁸.

Hasta el año 2007, los pacientes con HPN clásica con hemólisis eran tratados con soporte transfusional. Un gran avance en el tratamiento ha sido la aprobación, tanto por la FDA como por la EMA, del anticuerpo monoclonal eculizumab.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la proteína C5 del complemento, con lo que se impide la activación del complemento terminal y por lo tanto la hemólisis^{9,10}. Eculizumab estabiliza la hemoglobina y reduce las necesidades transfusionales¹¹ y los síntomas relacionados con la patología del músculo liso derivada de la depleción de NO, disminuyendo la astenia y mejo-

rando significativamente la calidad de vida. También se ha demostrado que eculizumab reduce el riesgo relativo de tromboembolismos en un 85%, y la reducción de dicho riesgo en aquellos casos tratados con anticoagulantes por eventos oclusivos vasculares previos es del 94%¹². Asimismo, mejora la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal, sobretodo en los estadios más tempranos.

Eculizumab se ha empleado en mujeres embarazadas con HPN con respuestas esperanzadoras, y sin riesgo ni para la madre ni para el feto⁸.

En el momento actual existe suficiente experiencia acumulada, después de 8 años de tratamiento, para señalar que eculizumab ha cambiado la historia natural de la HPN. En una enfermedad con una expectativa de vida acertada respecto a la población general, con una mediana de supervivencia de

10 a 15 años desde el diagnóstico, se ha demostrado que el tratamiento con eculizumab produce un aumento significativo de la esperanza de vida. Recientemente, el grupo de Leeds ha publicado cómo el tratamiento con **eculizumab mejora la supervivencia de los pacientes con HPN, que en la actualidad es comparable a la de un grupo control de población general sana** emparejada según edad y sexo¹³.

En el año 2010, un grupo de expertos en HPN de la SEHH realizamos un documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la HPN, que se publicó en Medicina Clínica¹⁴.

Ese mismo grupo de trabajo ha venido colaborando para revisar los criterios de utilización de eculizumab y actualizar la guía de diagnóstico y tratamiento de la HPN, que ahora presentamos. Esta necesidad ha venido derivada por el ritmo de los avances en

el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento, recogidos en el último año en numerosas publicaciones, así como por la aparición de una serie de guías para el manejo clínico y terapéutico de HPN que han surgido en diferentes países: Gobiernos Australiano y Canadiense, guía de la Sociedad de Hematología y Oncología de Alemania y, últimamente, la guía del “PNH Reference Center” del Reino Unido.

Por otra parte existe una falta de homogenización en el tratamiento y manejo de estos enfermos en las diferentes Comunidades Autónomas de nuestra geografía, lo que hace que el tratamiento de esta enfermedad sea muy desigual. Por ello, nos ha parecido interesante hacer un nuevo esfuerzo para adaptar la guía existente a los nuevos conocimientos y proponer esta guía actualizada como Guía de Consenso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

01

DETECCIÓN DEL CLON HPN MEDIANTE ESTUDIO DE CITOMETRÍA DE FLUJO

Debe descartarse la presencia de una clona HPN mediante estudio de citometría de flujo en aquellos pacientes con las siguientes manifestaciones:

- Anemia hemolítica con test de Coombs negativo.
- Hemoglobinuria.
- Trombosis venosa en localizaciones inusuales (Síndrome de Budd-Chiari, vena mesentérica, eje portal, venas cerebrales...), con evidencia de hemólisis.
- Disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no aclarada con evidencia de hemólisis.
- Aplasia medular (al diagnóstico y anualmente).
- Síndrome mielodisplásico hipoplásico.
- Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto.

02

IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS EN GLICOSIL-FOSFATIDIL- INOSITOL (GPI) EN EL DIAGNÓSTICO DE HPN

VARIABLE	RECOMENDACIÓN
Tipo de muestra	Sangre periférica
Poblaciones preferentes	1 ^{er} paso Granulocito neutrófilo y monocito
	2 ^{do} paso Hematíes
Marcadores GPI	1 ^{er} paso CD16 (y/o CD24) en granulocito neutrófilo, y CD14 en monocito
	Alternativa FLAER en granulocito, monocito y linfocitos y CD16 (y/o CD24) en granulocito neutrófilo
	2 ^{do} paso CD59 en hematíes

02 IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS EN GLICOSIL-FOSFATIDIL-INOSITOL (GPI) EN EL DIAGNÓSTICO DE HPN

VARIABLE	RECOMENDACIÓN
Marcadores adicionales	CD45, CD64 en el estudio de leucocitos CD235a y CD61 en el estudio de hematíes
Combinaciones de marcadores para estudio de leucocitos	CD16 (ó CD24)-FITC, CD64-PE, CD45-PerCP, CD14-APC, FLAER, CD64-PE, CD45-PerCP, CD16-APC
Combinaciones de marcadores para estudio de hematíes	CD235a-FITC, CD59-PE, CD61-PerCP

>> GUÍA CLÍNICA HPN CONSENSO ESPAÑOL PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

VARIABLE	RECOMENDACIÓN
Controles	Internos (poblaciones positivas y negativas o con diferente intensidad de fluorescencia para cada marcador)
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico• Monitorización

03

EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES UNA VEZ CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO DE HPN

- A HISTORIA CLÍNICA
- B EXPLORACIONES OBLIGATORIAS
- C OTRAS EXPLORACIONES RECOMENDABLES
- D SEGUIMIENTO

A HISTORIA CLÍNICA

Síntomas y signos de hemólisis intravascular (orinas oscuras, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (astenia intensa, disfagia, dolor abdominal e impotencia) y de trombosis previas (dolor abdominal, disnea, focalidad neurológica, cefalea crónica, etc.).

B EXPLORACIONES OBLIGATORIAS

- Análisis de laboratorio: hemograma completo, reticulocitos, LDH, bilirrubina indirecta, haptoglobina, hemoglobinuria, hemosidenuria y eritropoyetina sérica. Perfil férrico. Niveles de vitamina B12, ácido fólico y eritropoyetina sérica. Test de Coombs directo. Creatinina y aclaramiento de creatinina.
- Aspirado de médula ósea, que incluya tinción de hierro. Se recomienda estudio citogenético.
- Biopsia de médula ósea si procede.
- Ecografía doppler abdominal.
- Ecocardiografía doppler: si hay evidencia de hipertensión pulmonar y hay que solicitar una angioTC pulmonar.
- Estudios de trombofilia.

C OTRAS EXPLORACIONES RECOMENDABLES

- Detección de ProBNP.
- TC o RMN craneal en caso de cefalea u otros síntomas neurológicos.
- Tipaje HLA en pacientes jóvenes.

D SEGUIMIENTO

- Exámenes analíticos trimestrales.
- Control de la función renal: creatinina y aclaramiento de creatinina (cada 6 meses).
- Estudio de citometría de flujo a los 6 meses del diagnóstico y posteriormente con carácter anual.
- Ecografía doppler abdominal y ecocardiografía doppler: sería aconsejable realizarlas anualmente o cuando se observen cambios en el comportamiento clínico o biológico de la enfermedad, según las características de cada paciente.

04

TRATAMIENTO DE HPN

- A ECULIZUMAB
- B ALO-TPH

A ECULIZUMAB

01 Indicaciones

Cualquiera de los siguientes:

- a Requerimiento transfusional regular debido a hemólisis.
- b Anemia hemolítica intravascular crónica con todo lo siguiente:
 - 1 LDH > 1,5 límite superior normal.
 - 2 Sintomatología clínica debida a anemia hemolítica (pudiendo manifestarse como una importante afectación de la calidad de vida).
- c Trombosis profunda atribuida a HPN.

- d Insuficiencia pulmonar: disnea y/o dolor torácico resultante en limitación de la actividad normal (New York Heart Association clase III o IV) y/o diagnóstico establecido de hipertensión pulmonar cuando otras causas de la misma hayan sido excluidas.
- e Insuficiencia renal crónica grave atribuida a HPN.
- f Afectación del músculo liso: episodios recurrentes de dolor intenso (abdominal, lumbar o espasmo esofágico con historia de disfagia) que requieren hospitalización o toma habitual de analgésicos narcóticos, cuando se hayan descartado otras causas.

Al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con eculizumab es obligatoria la vacunación frente al meningococo con una vacuna conjugada que incluya los serotipos A, C, Y y W135. Está en preparación una vacuna monovalente que cubre el serotipo B.

Posología (iv): Una dosis semanal de 600 mg x 4 semanas. La 5ª semana 900 mg y, a continuación, 900 mg/14 días.

02 Seguimiento

- a Hemograma completo, reticulocitos y LDH (Cada 14 días).
- b Sideremia, transferrina, IST y ferritina (cada 3 meses).
- c Test de Coombs directo global y anti-C3 (cada 3 meses).
- d Estudio de la función renal (cada 3 meses).

Dada la mayor predisposición a sepsis por meningococo se aconseja tratamiento profiláctico con penicilina oral 400 mg/12h.

Se ha de insistir que el paciente ante fiebre contacte inmediatamente con el hematólogo o con el Servicio de Urgencias de su Hospital.

03 Criterios de continuación

- a Cada 6 meses se revisará el beneficio del tratamiento de acuerdo con:
 - Mejoría clínica y analítica.
- b Se excluirán del tratamiento los pacientes con la siguiente condición:
 - Falta de cumplimiento terapéutico o de sus medidas preventivas.

B ALO-TPH

HPN con insuficiencia medular grave asociada que cumpla los criterios para alo-TPH del grupo PetHEMA-GETH para aplasia medular.

05

REGISTRO NACIONAL E INTERNACIONAL DE HPN (PNH REGISTRY)

- A PACIENTES A INCLUIR
- B RECOGIDA DE LOS DATOS

A PACIENTES A INCLUIR

- a Pacientes con clona deficitaria en GPI.
- b Pacientes con HPN en cualquiera de sus variantes sin tratamiento.
- c Pacientes con HPN recibiendo eculizumab.

B RECOGIDA DE LOS DATOS

En cuadernos electrónicos a través de la web (<https://www.webcrf.net/pnhregistry>).

Los cuestionarios se completarán a la inclusión y cada 6 meses.

En España, la empresa encargada de su implementación es ICON (PNHregistry@iconplc.com), teléfono gratuito (0) 80042662000.

06

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Takeda J, Miyata T, Kawagoe K et al. **Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** Cell 1993; 73 (4) 703-711.
- 2 Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. **Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** J Engl J Med 1995; 333: 1253-1258.
- 3 Parker C, Omine M, Richards S et al. **Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** Blood 2005; 106: 3699-3709.
- 4 Brodsky R. **How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** Blood 2009; 113: 6522-6527.
- 5 Rother R B, Bell L, Hillmen P et al. **The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma haemoglobin: a novel mechanism of human disease.** JAMA 2005; 293 (13): 1653-1662.
- 6 Hall C, Richards S, Hillmen P. **Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).** Blood 2003; 102: 3587-3591.

- 7 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: 553-559.
- 8 Kelly R, Arnold L, Richards SJ et al. **The management of pregnancy in paroxysmal haemoglobinuria on long term eculizumab.** Br J Haematol 2010; 149: 416-450.
- 9 Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al. **Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** N Engl J Med 2004; 350: 552-559.
- 10 Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. **The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** N Engl J Med 2006; 355: 1233-1243.
- 11 Brodsky RA, Young NS, Antonioli E et al. **Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** Blood 2008; 111: 1840-1847.
- 12 Hillmen P, Muus P, Duhrsen U et al. **Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.** Blood 2007; 110: 4123-4128.
- 13 Kelly R, Hill A, Arnold LM et al. **Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Sustained efficacy and improved survival.** Blood 2011; 117: 6786-6792.
- 14 Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E et al. **Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.** Med. Clin 2011; 136: 121-127.



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA



GRUPO DE TRABAJO
EN HPN DE LA SEHH