

# Guía clínica HPN

## *Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna*

**Actualización 2014**

Coordinadores:

Ana Villegas

Álvaro Urbano

Miembros del comité científico:

Beatriz Arrizabalaga

Enrique Colado

Anna Gaya

Ataúlfo González

Isidro Jarque

Ramiro Núñez

Emilio Ojeda

Alberto Orfao

José M<sup>a</sup> Ribera

Álvaro Urbano

Vicente Vicente

Ana Villegas

## ÍNDICE

### Pág.

3. INTRODUCCIÓN
6. DETECCIÓN DEL CLON HPN MEDIANTE ESTUDIO POR CITOMETRÍA DE FLUJO
7. IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS EN GLICOSIL-FOSFATIDIL-INOSITOL (GPI) POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE HPN
8. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES UNA VEZ CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO DE HPN
10. TRATAMIENTO DE LA HPN
13. REGISTRO NACIONAL E INTERNACIONAL DE HPN (PNH REGISTRY)
14. BIBLIOGRAFÍA

## INTRODUCCIÓN

**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 X<sup>1</sup>.** 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, las células hemáticas son más sensibles a la acción lítica del complemento<sup>2,3</sup>, produciéndose hemolisis y activación plaquetaria entre otros efectos.

La enfermedad puede aparecer en cualquier edad, dándose una mayor incidencia en la tercera década de la vida; la proporción entre sexos es aproximadamente del 50%<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista clínico, **la HPN se caracteriza por una hemolisis intravascular, con tendencia a la anemia y trombosis, y un componente variable de insuficiencia medular<sup>4</sup>.** En la actualidad consideramos a la HPN como una enfermedad sistémica, en la que varios órganos pueden estar implicados, especialmente hígado, riñón, sistema nervioso central, pulmón y/o corazón<sup>4,5</sup>. La hemoglobinuria, signo que da nombre a la enfermedad, puede no ser objetivable; tan sólo el 26% de los casos la presentan al inicio<sup>3</sup>, y el 62% en algún momento a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad<sup>6</sup>.

Las complicaciones que se observan son consecuencia directa de la hemolisis y del consiguiente 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, dolor torácico 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 son principalmente venosas, y pueden estar localizadas en lugares inusuales como venas hepáticas, porta, esplénica, mesentérica, cava inferior, venas del SNC (senos sagital, lateral o sigmoide), venas dérmicas o vena central de la retina<sup>7,8,9</sup>, **aunque debe tenerse muy presente** que aproximadamente el 15% se producen en la circulación arterial, especialmente en arterias cerebrales y coronarias<sup>8,9</sup>.

**La hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal crónica<sup>10,11</sup> también forman parte de las complicaciones especialmente graves de la enfermedad.** Ocasionalmente, los pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda, generalmente reversible, pero que puede requerir diálisis. Un 65% de los pacientes presentan insuficiencia renal crónica, siendo grave (estadio 3 o superior) en el 21% de los casos<sup>12</sup>.

Dado que es una enfermedad que afecta preferentemente a adultos jóvenes en edad fértil, en las mujeres el embarazo, al elevar el riesgo trombótico, complica el curso natural de la enfermedad, causando un aumento de la morbimortalidad materno-fetal. Se ha estimado, en las distintas series publicadas, que la mortalidad para la madre durante el embarazo y el periodo inmediato postparto oscila entre el 12 y el 21%<sup>13,14</sup>. En el feto existe riesgo de aborto o prematuridad<sup>13,14</sup>.

La asociación con el fracaso medular, especialmente con la aplasia medular, es un hecho ampliamente reconocido en todas las series de pacientes, precediendo en el tiempo al diagnóstico de la HPN en un gran número de casos.

**Hasta el año 2007, los pacientes con HPN hemolítica 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<sup>15,16</sup>. Eculizumab estabiliza los niveles de hemoglobina y reduce las necesidades transfusionales<sup>17</sup> y los síntomas relacionados con la disfunción del músculo liso derivada de la depleción de NO, disminuyendo la astenia y mejorando significativamente la calidad de vida. También se ha demostrado que eculizumab reduce el riesgo relativo de tromboembolismo en un 85%, y la reducción de dicho riesgo en aquellos casos ya tratados con anticoagulantes por eventos oclusivos vasculares previos es del 94%<sup>8</sup>. Asimismo, mejora la hipertensión pulmonar y la insuficiencia renal, sobre todo en los estadios más tempranos.

Eculizumab fue autorizado por primera vez en España para su uso en pacientes adultos con HPN el 20 de junio de 2007, y en abril de 2013 se extendió la indicación a pacientes pediátricos.

Eculizumab se ha empleado en mujeres embarazadas con HPN con respuestas esperanzadoras, y sin riesgo ni para la madre ni para el feto<sup>13,18,19</sup>.

**En el momento actual, después de más de 12 años de tratamiento, existe suficiente experiencia acumulada como para afirmar que eculizumab ha cambiado la historia natural de la HPN.** En una enfermedad que tenía una expectativa de vida acortada 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 y la calidad de vida, siendo un fármaco con un buen perfil de seguridad y en general bien tolerado<sup>20</sup>. Recientemente, el grupo de expertos en HPN del Hospital 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 sexo<sup>21</sup>.

En el año 2010, un grupo de expertos en HPN de la Sociedad española de Hematología y Hemoterapia realizamos un documento de consenso para el diagnóstico y tratamiento de la HPN, que se publicó en Medicina Clínica<sup>22</sup>.

Ese mismo grupo de trabajo ha venido colaborando para revisar los criterios de utilización de eculizumab; fruto de ese trabajo fue la primera guía de diagnóstico y tratamiento de la HPN de la SEHH<sup>23</sup> publicada en mayo de 2012, que ahora presentamos en su segunda edición. Esta necesidad ha venido derivada por el rápido ritmo de los avances en el conocimiento de la enfermedad y su tratamiento desde la primera edición.

Por otra parte sigue existiendo 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 todavía 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 nuevamente actualizada como Guía de Consenso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

## 1. DETECCIÓN DEL CLON HPN MEDIANTE ESTUDIO POR CITOMETRÍA DE FLUJO

Debe descartarse la presencia de un clon HPN mediante estudio de citometría de flujo en pacientes que presenten una o varias de las siguientes manifestaciones:

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa
- Hemoglobinuria
- Trombosis no explicadas, venosas o arteriales, en pacientes que cumplan alguna de las siguientes premisas:
  - jóvenes
  - con trombosis en localizaciones inusuales (v.gr. venas intraabdominales, síndrome de Budd-Chiari, cerebrales, dérmicas, etc.)
  - con evidencia de hemolisis
  - con cualquier tipo de citopenia
- Disfagia intermitente o dolor abdominal de etiología no aclarada con evidencia de hemolisis
- Aplasia medular (al diagnóstico y anualmente)
- Síndrome mielodisplásico hipoplásico
- Citopenias idiopáticas y mantenidas de significado incierto

## 2. IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS EN GLICOSIL-FOSFATIDIL-INOSITOL (GPI) POR CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DE HPN

VARIABLE DE ESTUDIO	RECOMENDACIÓN
Tipo de muestra	Sangre periférica
Poblaciones	1er paso <b>Granulocitos neutrófilos y monocitos</b>
	2º paso <b>Hematíes</b>
Marcadores GPI	1er paso (granulocitos neutrófilos y monocitos) <b>FLAER y CD157 o FLAER, CD24 (o CD16) y CD14</b>
	Alternativa (si no se dispone de FLAER): <b>CD157PE, CD24 (o CD16) y CD14</b>
	2º paso (hematíes) <b>CD59</b>

### Información adicional:

Marcadores adicionales de identificación celular	CD45 y CD10 para granulocitos neutrófilos CD45 y CD64 para monocitos CD235a para hematíes
Combinaciones de marcadores para estudio de leucocitos*	5-fluorescencias (1 tubo):  FLAER CD157-PE CD45-PerCP CD64-APC CD10-APCH7 o FLAER CD157-PE CD45-PECy7 CD64-ECD CD10-PECy5
	4-fluorescencias (2 tubos):  FLAER CD157 (o CD24)-PE CD45-PerCP CD10-APC y FLAER CD157 (o CD14)-PE CD45-PerCP CD10-APC o  FLAER CD157 (o CD24)-PE CD45-PECy7 CD10-PECy5 FLAER CD157 (o CD14)-PE CD45-PECy7 CD64-PECy5
Combinación de marcadores para estudio de hematíes	CD235a-FITC, CD59-PE (clon de referencia: MEM43)
Controles	Internos (poblaciones positivas y negativas o con diferente intensidad de fluorescencia para cada marcador)
Indicaciones	Rastreo diagnóstico Monitorización de la enfermedad y del tratamiento
*diferentes combinaciones adaptadas a distintos citómetros de flujo	

### 3. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES UNA VEZ CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO DE HPN

#### A) HISTORIA CLÍNICA:

Anamnesis: síntomas y signos de hemólisis intravascular (orinas oscuras, ictericia), anemia, disfunción de la musculatura lisa (astenia intensa, disfagia, dolor abdominal, dolor torácico y disfunción eréctil en los varones), 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, hemoglobina en plasma, hemoglobinuria, hemosidenuria y eritropoyetina sérica. Perfil férrico. Niveles de vitamina B12, ácido fólico. Prueba de Coombs directa. Creatinina y aclaramiento de creatinina. Proteinuria y sedimento
- Aspirado de médula ósea, que incluya tinción de hierro; se recomienda estudio citogenético
- Biopsia de médula ósea si procede.
- Estudios de trombofilia
- Ecografía Doppler abdominal
- Ecocardiografía Doppler: si hay evidencia de hipertensión pulmonar (HTP) hay que solicitar una angioTC pulmonar
- Determinación de ProBNP o NT-ProBNP
- RM craneal o angioTC (según criterio radiológico) en caso de cefalea u otros síntomas neurológicos

#### C) OTRAS EXPLORACIONES RECOMENDABLES

- Tipaje HLA en pacientes jóvenes
- Estudio radiológico por RM abdominal con evaluación de depósito de hierro renal y hepático



## D) SEGUIMIENTO

- Exámenes analíticos trimestrales
- Control de la función renal: creatinina y aclaramiento de creatinina, sedimento y proteinuria (cada 6 meses)
- Estudio de citometría de flujo cada 6 meses
- RM toraco-abdominal, 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

## 4. TRATAMIENTO DE LA HPN

### A) ECULIZUMAB

#### 01. Indicaciones

Cualquiera de los siguientes:

- a) Anemia hemolítica intravascular crónica con todo lo siguiente:
  - 1. LDH > 1,5 límite superior normal
  - 2. Sintomatología clínica debida a anemia hemolítica (pudiendo manifestarse, entre otra sintomatología, como una importante afectación de la calidad de vida)
- b) Trombosis atribuible a HPN
- c) Insuficiencia renal crónica atribuible a HPN, o episodios repetidos de insuficiencia renal aguda
- d) Requerimiento transfusional regular debido a hemolisis
- e) 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
- 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 opioides, cuando se hayan descartado otras causas
- g) Embarazo: dado el alto riesgo trombótico que representa siempre el embarazo, mayor aún en la HPN, y la evidencia a favor de eculizumab para su prevención, su uso deberá valorarse de forma individualizada

**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. Vacunación contra el serotipo B cuando la vacuna esté disponible.**

Los pacientes menores de 18 años también deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas, así como seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

Posología en adultos (iv): Una dosis semanal de 600 mg x 4 semanas. La 5ª semana 900 mg y, a continuación, 900 mg cada 14±2 días.

La posología (iv) en pacientes pediátricos con peso corporal inferior a 40Kg de peso es la siguiente:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

## 02. Seguimiento

- a) Hemograma completo, reticulocitos y LDH (cada 14 días)
- b) Sideremia, transferrina, IST y ferritina (cada 3 meses). En caso de sobrecarga férrica, medida del hierro hepático por RM. Repetir cada 6 -12 meses
- c) Prueba de Coombs directa global y anti-C3 (cada 3-6 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.

En caso de que un paciente en tratamiento presente dolor de cabeza, fiebre, náuseas, rigidez de cuello o espalda, erupciones, confusión, dolores musculares, sensibilidad a la luz o cualquier otro síntoma de enfermedad, debe contactar inmediatamente con su hematólogo o con el Servicio de Urgencias de su Hospital o del centro más cercano y mostrar su tarjeta de seguridad.

## 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. Antes de suspender el tratamiento se debe proceder a una evaluación exhaustiva del caso y valorar los pros y contras de la decisión

**B) ALO-TPH**

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

## 5. REGISTRO NACIONAL E INTERNACIONAL DE HPN (PNH REGISTRY)

### 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](mailto:PNHregistry@iconplc.com)), teléfono gratuito (0) 80042662000.

**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. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. *Haematologica*. 2014 Jan 31. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24488565.
7. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102:3587-3591.
8. 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.
9. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013 121: 4985-4996.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
11. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, et al. Documento de consenso S.E.N.-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28:273-82.
12. 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.
13. 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.
14. de Guibert S, Peffault de Latour R, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*. 2011 Sep;96(9):1276-83.
15. 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.
16. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355:1233-1243.
17. 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.
18. Marasca R, Coluccio V, Santachiara R, et al. Pregnancy in PNH: another eculizumab baby. *Br J Haematol* 2010; 150(6):707-8.
19. Danilov AV, Smith H, Craigo S, Feeney DM, Relias V, Miller KB. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and pregnancy in the era of eculizumab. *Leuk Res* 2009; 33(6):e4-e5.
20. Hillmen P, Muus P, Röth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
21. 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.
22. Urbano-Ispizua A, Gaya A, Colado E et al. Diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med. Clin* 2011; 136: 121-127.
23. [www.sehh.es/documentos/42/HPN\\_guia\\_clinica\\_v17.pdf](http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf) .



GRUPO DE TRABAJO  
EN HPN DE LA SEHH