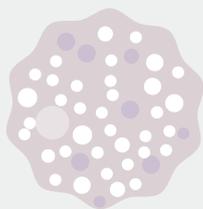


GUÍA PRÁCTICA

# Conociendo la

# HPN

Hemoglobinuria  
Paroxística  
Nocturna



AstraZeneca 

# 1 ¿QUÉ ES LA HPN?

La HPN es una **enfermedad grave y poco frecuente de la sangre**. Tiene **origen genético** (mutación del gen PIG-A), aunque se trata de una mutación adquirida, es decir, **no es hereditaria**, por lo tanto, no se transmite de padres a hijos<sup>(1, 2, 3)</sup>.

Es una enfermedad **progresiva y potencialmente mortal** caracterizada por **hemólisis crónica intravascular** mediada por el complemento (destrucción de glóbulos rojos); causa **trombosis** (acumulación de células sanguíneas que provoca una obstrucción en una vena o arteria), **lesión orgánica y deterioro de la calidad de vida**. A lo largo del material podrás entender esta definición.

La enfermedad se inicia debido a la mutación del **gen PIG-A**, que hace que no se fabrique una molécula de anclaje llamada GPI, la responsable de que ciertas proteínas se unan a la membrana de nuestras células sanguíneas. Sin estos anclajes, estas células dejan de estar protegidas y son atacadas por una parte de nuestro sistema inmunitario, llamado “sistema del complemento”<sup>(4)</sup>. Concretamente, el complemento las destruye y esta destrucción es la causante de los síntomas de la HPN.

## ¿Qué significa HPN?<sup>(5)</sup>

- H** — **Hemoglobinuria:** orina oscura por la mañana por la presencia de hemoglobina (se destruyen los glóbulos rojos y se eliminan por la orina).
- P** — **Paroxística:** aparición de la sintomatología de forma repentina.
- N** — **Nocturna:** llamada así históricamente por la presencia de orina oscura al levantarse por la mañana.

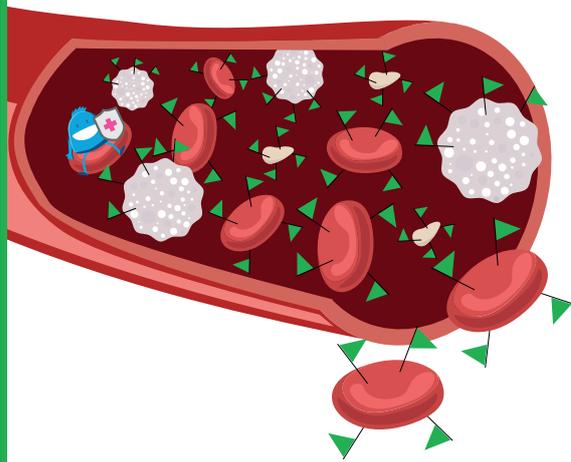
## Pero la definición NO es correcta

Históricamente la enfermedad se definió con estas siglas que indicaban sus características, **pero con el conocimiento actual sabemos que la HPN no corresponde a estas**, ya que no siempre aparece el síntoma de la hemoglobinuria, no es paroxística y no es nocturna, pues la sintomatología siempre está presente.

## Conceptos clave

### CÉLULAS SANGUÍNEAS<sup>(6)</sup>

La sangre contiene muchos tipos de células: **glóbulos rojos** (eritrocitos), **glóbulos blancos** (de diferentes tipos) y **plaquetas**.



**Clon HPN:** Nuestras células sanguíneas se producen constantemente generándose a partir de una célula denominada “célula madre hematopoyética”. **En la HPN estas células tienen una mutación en el gen que codifica estos anclajes GPI.** Por lo tanto, una célula sanguínea “hija” derivada de una célula madre tampoco los tendrá. Al porcentaje de células sanguíneas que tiene esta anomalía en comparación con el total de las células se le denomina “clon de HPN”.

## LA COMPOSICIÓN DE LA SANGRE



**Glóbulos rojos o eritrocitos:** Los glóbulos rojos contienen hemoglobina, formada a su vez por una proteína llamada globina y un compuesto hemo. Este último contiene hierro y un pigmento llamado porfirina que le da a la sangre el color rojo. La hemoglobina permite llevar a cabo la función de transporte de oxígeno y dióxido de carbono por el organismo.



**Glóbulos blancos o leucocitos:** Son células que se producen en la médula ósea y se encuentran en la sangre y el tejido linfático. Los glóbulos blancos son parte del sistema inmunitario y ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades. Existen varios tipos con funciones específicas.



**Plaquetas o trombocitos:** Son fragmentos de células sanguíneas implicados en los procesos hemorrágicos. Actúan formando un coágulo para frenar o disminuir el sangrado.



**Anclaje GPI (1, 7):** En la superficie de las células sanguíneas existen proteínas que están fijadas por unos anclajes que reciben el nombre de anclajes GPI. Algunas de las proteínas de superficie que utilizan anclajes GPI sirven como señal para que el sistema del complemento no actúe sobre esas células. Cuando existe una disminución o ausencia de estos anclajes y estas proteínas no están presentes en la superficie de las células sanguíneas con la cantidad necesaria, el sistema del complemento actúa activando las plaquetas y los glóbulos blancos, y destruyendo los glóbulos rojos.

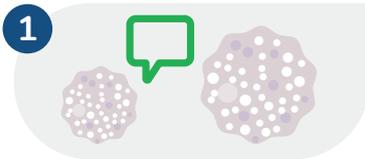


## El complemento<sup>(4)</sup>

El sistema del complemento, también llamado “cascada del complemento”, es un **componente vital del sistema inmunitario**. Su función principal es actuar rápidamente después de una lesión o

una infección para detectar y **destruir los patógenos o tejidos dañados**. Este proceso lo lleva a cabo un grupo complejo y extremadamente regulado de más de 30 proteínas sanguíneas conocidas como proteínas del complemento, que son piezas clave de la respuesta inmunitaria del organismo.

## LAS 4 FUNCIONES PRINCIPALES DEL COMPLEMENTO



1 Proveer una forma de comunicación entre las células inmunitarias.



2 Permitir que las células del sistema inmunitario detecten invasores extraños.



3 Marcar a los invasores para su destrucción.



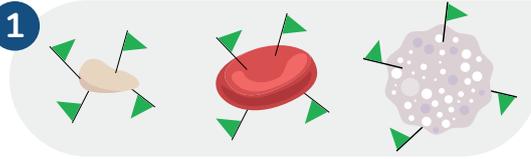
4 Facilitar la destrucción y eliminación de los invasores.

## ¿Qué ocurre en una persona con HPN?

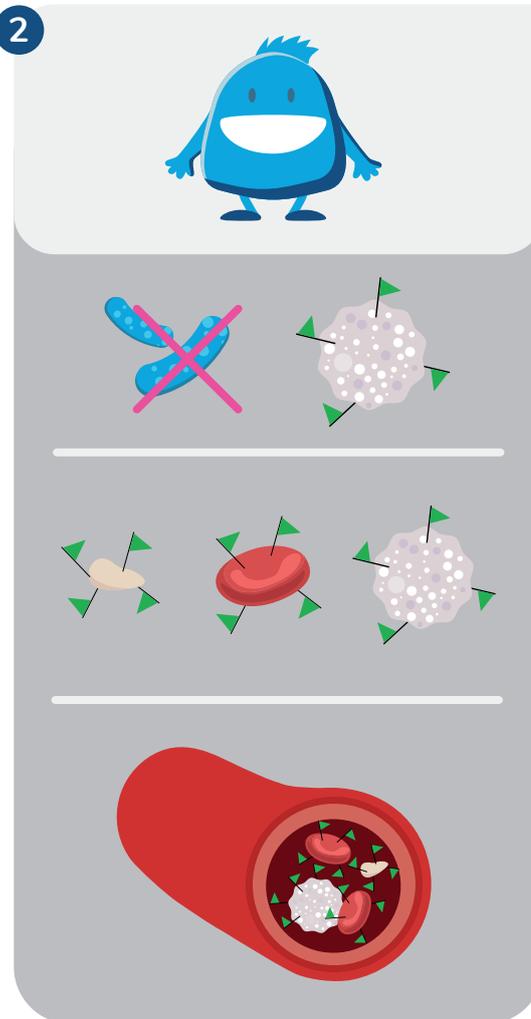
La HPN se caracteriza por la **aparición en la sangre de células** (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) **que han perdido la expresión en su superficie de un cierto tipo de proteínas**. Esto se debe a una **mutación adquirida de un gen** que suprime la síntesis de una molécula (llamada GPI) y que permite el anclaje de ciertas proteínas a la membrana de las células. Sin estos anclajes, estas proteínas no estarán fijadas en la superficie de las células sanguíneas y **las células dejarán de estar protegidas**. Es entonces cuando **el sistema del complemento interpreta que están alteradas y, por ello, actúa activando las plaquetas y glóbulos blancos y destruyendo los glóbulos rojos**, produciendo lo que se conoce como «**hemólisis intravascular**», que es una de las características más destacadas de la HPN y causante de su sintomatología principal.<sup>(5)</sup>

1

PERSONA SIN HPN (1, 4, 7)



Células con un número normal de anclajes GPI.



El complemento funciona con normalidad, comprobando que el número de anclajes en la superficie celular es el correcto.

Se activan las defensas ante amenazas, como pueden ser virus y bacterias.

Las células sanguíneas están protegidas.

La circulación sanguínea es normal.

6

## PERSONA CON HPN (1, 4, 7)

1



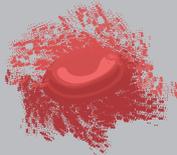
Células con número reducido o ausente de anclajes GPI.

2

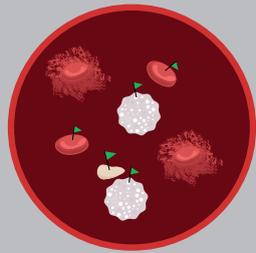


El complemento se descontrola al identificar como amenaza a las células con menor número de anclajes GPI.

A



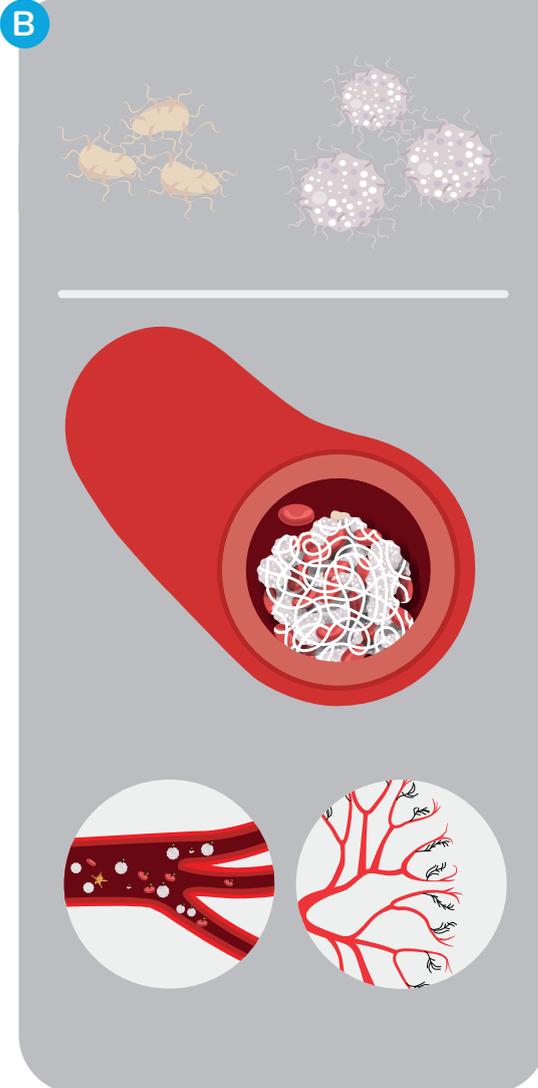
Algunos glóbulos rojos se destruyen (hemólisis intravascular).



**Sintomatología:** fatiga, anemia, hemoglobinuria, etc.



1



Las plaquetas y los glóbulos blancos se acumulan.

**Pudiendo formar trombos** que obstruyen la circulación sanguínea a diferentes niveles.

## 2

## ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA?

Algunas personas presentan un **mayor riesgo de tener un resultado positivo para HPN**, por lo que estaría justificado hacer un riguroso examen a los grupos de personas que presentan:

- Anemia hemolítica con prueba de Coombs negativa
- Hemoglobinuria o hemosiderinuria
- Disfunción renal con evidencia de hemólisis
- Anemia aplásica
- Síndrome mielodisplásico
- Citopenia inexplicada
- Trombosis idiopática venosa o arterial

La HPN se descartará o confirmará mediante una **citometría de flujo\*** de alta sensibilidad (HSCF, del inglés high sensitivity flow cytometry) y una **evaluación clínica exhaustiva**<sup>(7)</sup>.

La HPN es una **enfermedad crónica** que puede implicar algunos cambios en la vida cotidiana. No obstante, los afectados pueden llevar una vida “normal” (familia, trabajo, vacaciones) y también podrán **planificar proyectos de futuro con el manejo terapéutico adecuado**.

Para llevar una vida lo más normal posible, es importante que los pacientes aprendan a **vigilar su estado de salud**, conozcan los síntomas ante los que deben acudir a urgencias y pregunten a su médico todas las cuestiones relacionadas con la enfermedad, tratamientos y posibles complicaciones.

### \*Citometría de flujo

Sirve para observar la superficie de los leucocitos y/o eritrocitos e **identificar las células que tienen déficit o carecen de anclajes GPI**



# 3

## SÍNTOMAS Y COMPLICACIONES

No todos los pacientes presentarán los mismos síntomas ni con la misma severidad, pero es recomendable conocer las posibles manifestaciones de la HPN para **poder actuar lo antes posible en caso necesario** y así tener una mejor calidad de vida.

### Síntomas



**Fatiga:**

Sensación subjetiva de falta de energía y agotamiento.



**Disfagia:**

Dificultad para tragar.



**Disnea:**

Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria.



**Disfunción eréctil:**

Dificultad para conseguir o mantener la erección.



**Anemia:**

Disminución del número de glóbulos rojos sanos para transportar oxígeno adecuadamente a los tejidos.



**Dolor abdominal:**

Se manifiesta como una crisis con dolor intenso.



**Hemoglobinuria:**

Orina oscura.



**Ictericia:**

Manifestada por coloración amarilla de los ojos y la piel.

## Complicaciones

### HEMÓLISIS <sup>(5)</sup>

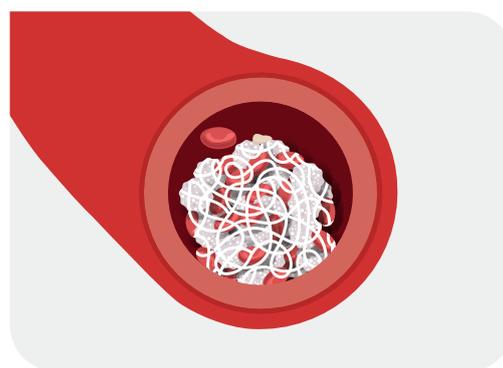


Es la destrucción de glóbulos rojos y responsable de la anemia, que provoca fatiga, palidez, ahogo y también la **coloración rojiza o marrón de la orina (hemoglobinuria)**, entre otras manifestaciones, como la **coloración amarilla de la piel y los ojos**.

Cuando la hemólisis es muy importante, puede conducir a un mal funcionamiento de los riñones debido a la **hemoglobina libre** y la **acumulación de depósitos de hemosiderina** en los mismos.

La **presencia de hemoglobina libre** en la sangre se sitúa en el origen de los trastornos del tono muscular de ciertos órganos (espasmos esofágicos, dolores abdominales, trastornos de la erección) debido a la **disminución del óxido nítrico** que se produce al unirse a la hemoglobina libre.

### TROMBOSIS <sup>(8, 12)</sup>

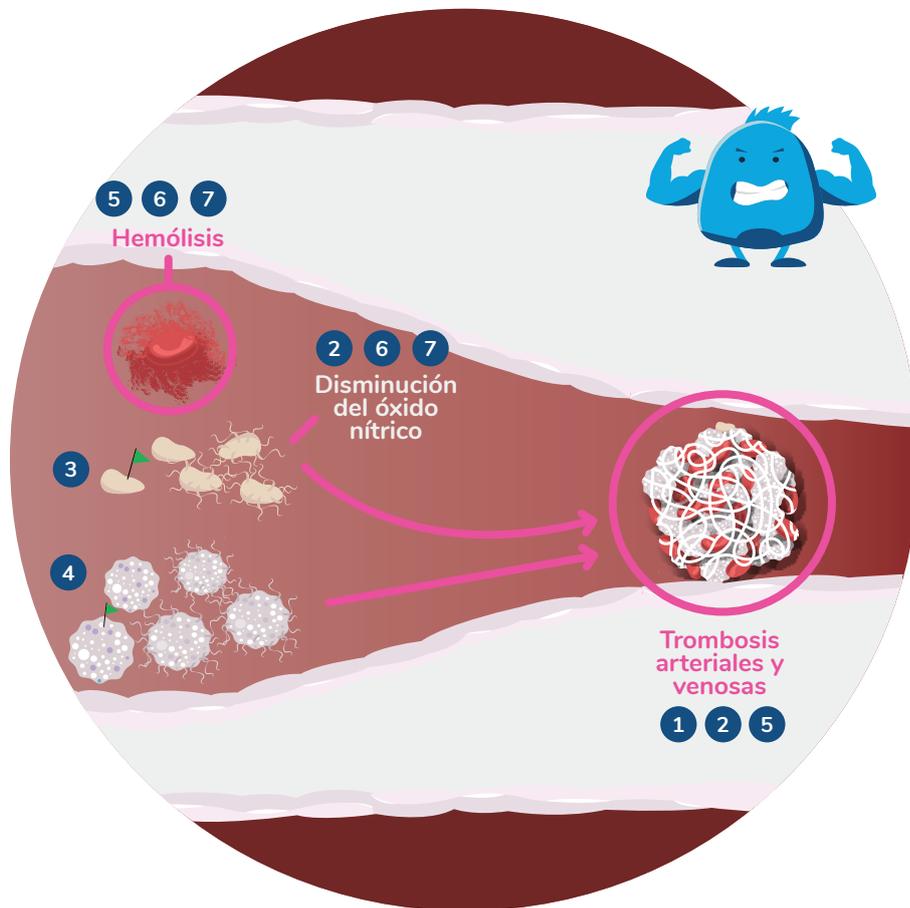


Como ya hemos mencionado, una de las principales consecuencias en la HPN es la **hemólisis intravascular, produciéndose una acumulación de plaquetas y glóbulos blancos** que forman trombos. En función de dónde se aloje el trombo en el sistema circulatorio, se pueden ocasionar trombosis en el corazón, cerebro, venas hepáticas, venas profundas, riñones.

# 3

Los glóbulos rojos con un número reducido de anclajes serán destruidos, mientras que los glóbulos blancos y las plaquetas se activarán.

- 1 Vasoconstricción
- 2 Disonía de las células musculares lisas
- 3 Activación/agregación de plaquetas, vesículas altamente trombógenas
- 4 Activación de leucocitos
- 5 Fragmentos de membrana procoagulantes
- 6 Liberación de arginasa eritrocitaria
- 7 Liberación de la hemoglobina



## 4

# SIGNOS Y SÍNTOMAS DE ALARMA

Los síntomas y complicaciones que hemos señalado son los que podrían aparecer cuando el complemento se activa, aunque **puede activarse de igual forma ante una infección común**, por lo que también es importante reconocer los signos de infección para estar alerta, como fiebre, escalofríos, tos, dolor o molestias al orinar<sup>(2)</sup>.

A continuación<sup>(2, 7-8)</sup>, se mencionan algunas posibles complicaciones de la HPN, cómo se manifiestan y qué se debería consultar con un médico si aparecen:



### Anemia:

Palidez, fatiga anormal.



### Análisis de sangre anormal:

Alteración de la LDH, haptoglobina, bilirrubina, creatinina, plaquetas.



### Trastornos urinarios:

Coloración oscura de la orina, dolor, disminución de la cantidad de orina.



### Púrpura:

Manchas rojas o púrpuras en la piel.



### Trombosis:

Dolor en la pantorrilla, dolor abdominal.



### Falta de aire:

La falta de oxígeno resultante puede ocasionar síntomas como dificultad para respirar.



### Infecciones:

Fiebre, escalofríos, tos, sudor nocturno, dolor de cabeza inusual, infección de orina.

## 5 ¿CÓMO SE TRATA LA HPN?

La severidad y las manifestaciones de la HPN son distintas en cada paciente, por lo que **los tratamientos han de ser personalizados** para cada caso. Actualmente, hay opciones para **manejar algunos síntomas**, como la anemia; **prevenir complicaciones severas**, como la trombosis; e incluso **actuar sobre el complemento**<sup>(13)</sup> cuando este está desregulado.

El médico especialista valorará cada caso concreto y pautará el tratamiento más adecuado para cada paciente.



## Ser proactivo en el abordaje de la enfermedad

El paciente también puede formar parte activa del pronóstico de su enfermedad, ya que **seguir hábitos saludables repercutirá en su calidad de vida**. Estos hábitos deben incluir una buena alimentación, realizar ejercicio físico dentro de las posibilidades individuales y evitar hábitos tóxicos, como el consumo de alcohol y tabaco.

Adicionalmente, para tener la mejor calidad de vida posible, es clave **cumplir correctamente con el tratamiento y comunicar proactivamente al especialista** la sintomatología y evolución que el paciente está experimentando

### RECURSOS DE APOYO

#### PARA EL PACIENTE

- ♥ Amigos - Familia
- + Médico de la familia - Hospital - Hematólogo - Nutricionista - Enfermera - Farmacéutico - Servicio de emergencias
- 🧠 Asociación de pacientes - Psicólogo - Trabajador social

## Referencias:

- 1 Johnson RJ, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Nature's gene therapy? *Mol Pathol*. junio de 2002;55(3):145-52.
- 2 Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom*. julio de 2010;78(4):211-30.
- 3 Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 25 de junio de 2009; 113(26):6522-7.
- 4 Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*. septiembre de 2010;11(9):785-97.
- 5 Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 6 de abril de 2005;293(13):1653-62.
- 6 Armentano RL. Biomechanical Modeling of the Cardiovascular System [Internet]. Institute of Physics Publishing; 2019 [citado 28 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://store.ioppublishing.org/page/detail/Biomechanical-Modeling-of-the-Cardiovascular-System/?k=9780750312820>
- 7 Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 1 de diciembre de 2005;106(12): 3699-709.
- 8 Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol*. junio de 2013;97(6):749-57.
- 9 Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-21.
- 10 Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 20 de junio de 2013;121(25):4985-96.
- 11 Rosse WF, Hillmen P, Schreiber AD. Immune-mediated hemolytic anemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;48-62.
- 12 Weitz IC. Thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Semin Thromb Hemost*. abril de 2011;37(3):315-21.
- 13 Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 9 de noviembre de 1995;333(19):1253-8.



Te compartimos este material puesto que tu médico te indicó un producto de AstraZeneca incluido en el Programa de Pacientes.

En ningún caso esta información debe ser considerada como un consejo médico por parte de AstraZeneca.

AstraZeneca Argentina; Nicolás de Vedia 3616, 8vo Piso - (C1430DAH) C.A.B.A., Buenos Aires /

AstraZeneca Chile; Isidora Goyenechea N.º 3477, piso 2, Las Condes, Santiago.

Código PromoMats AR-7272 02-2024, ©2024 AstraZeneca.

Si tenés alguna consulta sobre nuestros productos o deseás reportar un evento adverso, ingresá en <https://www.contactazmedical.astrazeneca.com>.

Ante cualquier duda, consultá con tu médico.