

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FORMA CLÁSICA DE HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: UNA COMPARACIÓN CON PACIENTES ADULTOS DE HPN. ESTUDIO DEL REGISTRO INTERNACIONAL SOBRE LA HPN.

Alvaro Urbano Ispizua, MD^{*,1}, Hubert Schrezenmeier, MD², Petra Muus, MD, PhD³, Jaroslaw P Maciejewski, MD, PhD^{*,4}, Gérard Sociés⁵, Jeffrey Szer, MBBS, FRACP⁶, Robert A. Brodsky, MD⁷, Monica Bessler, MD, PhD⁸, Wendell F Rosse, MD^{*,9}, Yuzuru Kanakura^{*,10}, Gus Khursigara, PhD^{*,11}, Camille L Bedrosian, MD¹¹ y Peter Hillmen, MBChB, PhD¹²

¹ Hematology, Hospital Clínic, IDIBAPS, Barcelona, Spain,

² German Red Cross Blood Transfusion Service Baden-Wurtemberg-Hessia & University Hospital Ulm, Ulm, Germany,

³ Department of Hematology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, Netherlands,

⁴ Hematologic Oncology and Blood Disorders, Cleveland Clinic, Taussig Cancer Institute, Cleveland, OH, USA,

⁵ Hematology-Bone Marrow Transplantation, Saint-Louis Hospital, Paris, France,

⁶ Clinical Haematology & BMT Service, The Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia,

⁷ Division of Hematology, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA,

⁸ Pediatrics, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA,

⁹ Duke University Medical Center, Durham, NC,

¹⁰ Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan,

¹¹ Global Clinical Development, Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, CT, USA,

¹² Department of Haematology, St. James's University Hospital, Leeds, United Kingdom

Introducción:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad crónica y mortal de células madre hematopoyéticas caracterizada por la deficiencia de las proteínas inhibidoras de complemento con anclaje GPI, CD55 y CD59. La activación del complemento descontrolada es la responsable de hemólisis crónica que conduce a las graves morbilidades clínicas incluyendo tromboembolismo (TE) y la enfermedad renal crónica, que aumentan el riesgo de mortalidad. La HPN es poco frecuente en los niños y como tal, hay una escasez de datos en la literatura examinando su carga de enfermedad. Esta es la serie más grande de pacientes pediátricos con la HPN y la primera comparación con pacientes adultos de HPN.

Objetivo:

Evaluar las clínicas diferencias entre pacientes HPN pediátricos y adultos con HPN hemolítica clásica.

Métodos:

Fueron analizados datos de 1143 pacientes con HPN de 204 centros en 21 países de los 5 continentes (hasta 30/06/11) para evaluar las características clínicas de la HPN. Los pacientes registrados como HPN hemolítica clásica fueron incluidos inicialmente (n = 559). De éstos, 62 pacientes adicionales fueron excluidos debido a que tenían un tamaño del clon de granulocitos inferior al 30% o por falta de la fecha de inclusión, fecha de nacimiento, sexo, fecha de inicio de la enfermedad y la historia de TE. La población final para este estudio fue 497 pacientes, clasificados en dos grupos, los primeros diagnosticados a edad < 18 años (pacientes pediátricos N = 49) y a la edad de 18 años o más (N = 448 de pacientes adultos).

Fueron comparados en las dos poblaciones los datos demográficos de base, los valores de laboratorio, la historia clínica de HPN y el informe de síntomas de la HPN por parte del médico. Tanto los pacientes como los tutores dieron consentimiento informado antes de la inclusión.

Resultados:

La mediana de debut de la enfermedad fué de 15 años en pacientes pediátricos (5-17), y de 33 años en pacientes adultos (18–87). Los niveles de hemoglobina, así como de leucocitos, neutrófilos, reticulocitos, LDH y el número de transfusiones fueron similares tanto en pacientes adultos como pediátricos. No hubo diferencias en los tamaños de clon de granulocitos o eritrocitos deficientes de GPI entre los pacientes pediátricos y los adultos. El seguimiento fué mayor en niños (media + DE, en años: 14,5 + 13,6 vs 9,6 + 9,1. P 0,001, respectivamente).

El número de pacientes pediátricos y adultos que recibieron medicación concomitante, como anticoagulantes (peds 49% vs adultos 54,9%; P= 0,43) y eculizumab (peds 40,8% vs adultos 45,5%; P= 0,53) antes de la inclusión eran similares. No se observaron diferencias entre pacientes adultos y pediátricos en trastornos de la médula ósea, insuficiencia renal, hemoglobinuria, dolor abdominal, disfagia, dolor de cabeza y dificultad para respirar. En contraste, los pacientes pediátricos tuvieron menor fatiga (57,1% frente a 76,8%; P= 0,001). TE incidencia fué del 12,2% en pacientes pediátricos y 23,9% en pacientes adultos, que fué estadísticamente significativo cuando se tuvo en cuenta en tiempo de exposición en esta complicación ; la tasa de eventos tromboembólicos fué significativamente inferior en pacientes pediátricos comparado con los adultos (1.0/100 pt-años

vs 4.4/100 años de pt; $P < 0.001$ por regresión de Poisson). Los pacientes con trombosis tuvieron una media de tamaño de clon HPN en granulocitos de 85,7% vs 81,0% para los pacientes sin trombosis.

Tanto en niños como en adultos el riesgo de trombosis fué mucho mayor que en la población general (general pediátrica: TE incidencia es 0,07 por cada 10.000 o 0,0007%, vs 12,2% en este estudio). Los eventos tromboembólicos en senos venosos (venas hepáticas/portales, mesentérica, visceral, renales y cerebrales) y arterial fueron menos frecuentes en pacientes pediátricos en comparación a los adultos. La diferencia más llamativa fué la tromboflebitis, trombosis venosa profunda, que ocurrieron significativamente en menor frecuencia en pediátrica que en pacientes adultos (2.0% vs 11,8%; $p = 0.037$). En un análisis multivariante, tanto el debut de la enfermedad con más de 18 años como la enfermedad renal, fueron predictores de trombosis (odds ratio [OR] 3.01, 95% CI 1.15–7.72; $P = 0,02$ y o 1.87, 95% CI 1.03–3.4; $P = 0,04$, respectivamente), mientras que el tamaño del clon no fué un predictor significativo de trombosis (O 1.010, 95% CI 0.995–1.025; $P = 0,18$).

Conclusiones:

Los pacientes HPN pediátricos tienen una carga de la enfermedad similar a la de los pacientes adultos. No hubo diferencias en los niveles de LDH, tamaño de clon de GPI deficiente, o en la incidencia de trastornos de la médula ósea, insuficiencia renal, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento y disfagia entre los pacientes pediátricos y adultos.

La tasa de eventos trombóticos fué menor en pacientes pediátricos con HPN en comparación a los adultos, especialmente para aquellos con enfermedad renal concomitante, sin embargo, la trombosis sigue siendo un problema en pacientes pediátricos con HPN que siguen teniendo un riesgo de trombosis significativo.

Fuente: Revista HPN, ejemplar No. 3 de 2012, editada por la Asociación de pacientes afectados por la enfermedad Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en Barcelona, España.