

LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA Y SU EPIDEMIOLOGÍA

Dra. Anita Hill

MBChB (Hons), MRCP, FRCPath, PhD. Especialista en Hematología.

Bradford Teaching Hospitals, NHS Foundation Trust and University y

Hospital St. James's de Leeds. Miembro del equipo del Dr. Hillmen.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN), se describió como una entidad clínica diferenciada en el año 1882 (1), caracterizada por hemólisis intravascular, trombosis principalmente venosa y asociada, en algunos casos, a la anemia aplásica (2). Los síntomas característicos de la HPN son: dolor abdominal, disfagia, disfunción eréctil y cansancio intenso, que puede atribuirse a la intensa hemólisis intravascular y a la liberación de hemoglobina libre al plasma (3). Esta enfermedad es causada por una mutación somática del gen (PIG-A) en células hematopoyéticas, creando una deficiencia del glucosilfosfatidilinositol (GPI) y seguida de una expansión de este clon anormal (4). Las funciones de las proteínas GPI son muy variadas y al menos dos de ellas son importantes en el control del sistema del complemento, ya que el GPI es una molécula esencial para el anclaje de proteínas de membrana como son el CD55 y el CD59. El CD55 controla la primera parte de la cascada del complemento regulando la actividad del C3 y C5. El CD59 inhibe una parte del complemento para impedir la incorporación del C9 al C5b-8 evitando así la formación del complejo de ataque a la membrana, causante de la lisis y destrucción de eritrocitos. Como resultado de la deficiencia de estas proteínas, la supervivencia de los eritrocitos es (5).

La hemólisis intravascular conduce a hemoglobinuria, disfagia, dolor abdominal recurrente, fatiga severa y disfunción eréctil. La HPN es una enfermedad crónica, que con frecuencia afecta a personas jóvenes, y que a menudo presenta a los médicos problemas de difícil manejo. Los síntomas asociados de hemólisis continua tienen un gran impacto sobre el bienestar del paciente.

Los pacientes suelen tener exacerbaciones agudas con niveles basales de hemólisis persistentes. Las exacerbaciones agudas pueden aparecer regularmente o también pueden ser impredecibles y tienen un gran impacto en la calidad de vida. La anemia y la necesidad de transfusiones para controlar los niveles de hemoglobina ocurren con frecuencia. La hemólisis, en pacientes con esta enfermedad, puede medirse por los niveles de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) ya que, los niveles, con frecuencia están elevados, en ocasiones hasta 20 veces por encima del límite superior de normalidad durante un paroxismo grave (6-9). La complicación más temida de la HPN es la trombosis venosa, que se produce en aproximadamente un 50% de los pacientes con enfermedad hemolítica y es la causa de muerte en un tercio de ellos (2; 10).

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es conocida por ser una enfermedad rara, pero hasta el momento se han estimado erróneamente su incidencia y prevalencia (11; 12) con muy pocos estudios del complejo de ataque a la membrana, causante de la lisis y destrucción de eritrocitos. Las cifras de incidencia citadas en diferentes páginas Web informativas hablan de entre 1 caso por 100.000 habitantes a 5 casos por millón de habitantes (13-15). Se ha estimado una mayor prevalencia en algunas regiones, por ejemplo, en Tailandia y otros países del Lejano Oriente (12; 16; 17), posiblemente debido a una mayor incidencia de la anemia aplásica (18).

Se ha realizado un estudio para estimar con exactitud la incidencia y la prevalencia de la HPN en una determinada población de una zona geográfica bien definida. Se recogieron diagnósticos de pacientes con HPN entre enero de 1991 y julio de 2006 (19). Todos los pacientes fueron diagnosticados por citometría de flujo. Este estudio no incluye tamizaje de rutina normal y pacientes con síndrome mielodisplásico, sólo el diagnóstico rutinario de todas las muestras contempladas para la exclusión de la HPN. La población de la región de estudio era de 3.742.835 habitantes. Setenta y seis personas fueron diagnosticadas con una incidencia de 0,13/100.000/año. Basado en tasas de incidencia y supervivencia, la prevalencia estimada de la HPN en 15 años es de 1,59 por 100.000 resultando en una prevalencia estimada de 59 pacientes en la región de estudio. Los niveles de LDH fueron elevados en el 82,5% de los pacientes. De los 59 pacientes de la región de estudio, un 33 % presentaron hemoglobinuria.

En una población de 57.105.375 (censo de 2001 en Gran Bretaña), este país debe tener un total estimado de 75 nuevos casos de pacientes afectados por HPN al año y una prevalencia de 908 pacientes.

En Estados Unidos por lo tanto habrá unos 4.713 casos de HPN basándose en el censo de población del 1 de julio de 2005 con una estimación de 296.410.404 habitantes.

La definición por la que una enfermedad se considera rara es aquella que afecta a menos de 1 de cada 200.000 personas; el número correspondiente en Japón es de 1 entre 50.000 y en Australia 1 de cada 2.000.

Si traducimos estos números a prevalencias sería de 1 a 8 en 10.000 habitantes. La definición de la Comunidad Europea es inferior a 5 por cada 10.000 personas y la Organización Mundial de la Salud ha sugerido menos de 6.5-10 por cada 10.000 personas (20). Por lo tanto la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna sería sin duda clasificada como rara independientemente de qué definición sea utilizada.

Referencias:

- (1) Crosby WH. hemoglobinuria paroxística nocturna; una descripción del clásica por Paul Strubling en 1882 y una bibliografía de la enfermedad. *Sangre* Mar 1951; 3:270-84.
- (2) Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Historia natural de paroxística hemoglobinuria nocturna. *N Engl J Med* 1995 Nov 9; 333 (19): 1253-8.
- (3) Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT Las secuelas clínicas de intravascular hemólisis y hemoglobina extracelular plasma: un novedoso mecanismo de las enfermedades humanas. 6 De abril de *JAMA* 2005; 293 (13): 1653-62.
- (4) Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. deficiencia de la GPI anclaje causada por una mutación somática del cerdo-gen en paroxística nocturna Hemoglobinuria. *Celda* de 1993 el 21 de mayo; 4:703-11.
- (5) Wiedmer T, Hall SE, Ortel TL, Kane WH, Rosse WF, Sims PJ. Inducida por el complemento vesiculation y la exposición de los sitios de prothrombinase de membrana de plaquetas de paroxística hemoglobinuria nocturna. *Sangre* 1993 15 de Aug; 4:1192-6.
- (6) Hillmen P, Hall C, Marsh JC, Elebute M, Bombara MP, Petro ser, efecto et al. eculizumab sobre los requisitos de hemólisis y transfusión en pacientes con paroxística hemoglobinuria nocturna. *N Engl J Med* 2004 Feb 5; 6:552-9.
- (7) Paquette RL, Yoshimura R, Veiseh C, Kunkel L, Gajewski J, Rosen PJ. Clínica características predicen respuesta a globulina antithymocyte en paroxística nocturna haemoglobinuria. *BR J Haematol* 1997 Jan; 1:92-7.
- (8) V Rosti. La base molecular de hemoglobinuria paroxística nocturna. *Haematologica* 2000 Jan; 1:82- 7.
- (9) Tabbara IA. Anemias hemolítica. Administración y diagnóstico. *Med Clin North Am* 1992 Puede; 3:649-68. - 3 -
- (10) Socie G, Mary JY, de Gramont A Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal haemoglobinuria nocturno: seguimiento a largo plazo y factores pronósticos. *Sociedad francesa de Hematología*. El 31 de agosto de 1996 *lanceta*; 348 (9027): 573-7.
- (11) Tudela M, Jarque I, Perez-Sirvent ML, Palau J, Sanz MA. [Perfil clínico y curso de hemoglobinuria paroxística nocturna]. *Sangre (Barc)* 1993 Aug; 4:301-7.
- (12) Rosse WF. Epidemiología de la PNH. El 31 de agosto de 1996 *lanceta*; 348 (9027): 560.
- (13) Orphanet. Hemoglobinuria paroxística nocturna. 12/01/2004. Tipo de referencia: Comunicación de Internet
- (14) HMDS. HMDS. 01/01/2001. Tipo de referencia: Comunicación de Internet
- (15) Consorcio de enfermedades trombótica raros. Hemoglobinuria paroxística nocturna. 1-1-2000. Tipo de referencia: Comunicación de Internet
- (16) Kruatrachue M, P Wasi, Na-Najon S. paroxística nocturna haemoglobinuria en Tailandia con especial referencia a la asociación con anemia aplásica. *BR J Haematol* Jun 1978; 2:267-76.
- (17) Pramoonjago P, Pakdeesuwan K, Siripanyaphinyo U, Chinprasertsuk S, Kinoshita T,

Wanachiwanawin w. Genotypic, immunophenotypic y características clínicas de Thai pacientes con haemoglobinuria nocturna paroxística.Br J Haematol 1999 Puede; 2:497-504.

(18) Issaragrisil S, Sriratanasatavorn C, Piankijagum A, Vannasaeng S, Porapakham Y, Leaverton PE, et al. incidencia de la anemia aplásica en Bangkok. La Anemia aplásica Grupo de estudio. Sangre de 1991 el 15 de mayo; 77 (10): 2166-8.

(19) A. Hill, Platts P.J., a. Smith, Richards S.J., Cullen Leon, Hill Q.A., et al. La incidencia y prevalencia de Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH) y la supervivencia de los pacientes en Yorkshire. 108 [11], 294A de sangre. 11/01/2006. Tipo de ref: abstracto

(20) Aronson JK. Las enfermedades raras, medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas. BR.med.J. 333, 127. 15-7 -2006. Artículo publicado por: M. Posada de la Paz, S.C. Groft (eds.), Rare Diseases Epidemiology, Advances in Experimental Medicine and Biology 686, Springer Science + Business Media B.V.2010.
Fuente de información: ENERCA

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