



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2020



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible en agosto 2020.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será actualizada en forma periódica, discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Autores

Versión 2.0

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dra. Carmen Cao Pochintesta
Dra. Gloria Rubio Arancibia

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra.Mónica Torrens Parraguez, Dra.María de los Angeles Rodríguez Siclari, Dra. Patricia Fardella Bello



ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)
- La HPN se clasifica según CIE-10, con el código D59.5.

Usuarios a los que está dirigida la guía:

Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.

Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.

Directivos de instituciones de salud.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Hemoglobinuria paroxística nocturna" en mayores de 15 años.

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con HPN, basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con HPN.



TABLA DE CONTENIDOS

- 1.- INTRODUCCIÓN
- 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
- 3.- CLASIFICACIÓN
- 4.- TRATAMIENTO
- 5.- MONITORIZACIÓN DE TRATAMIENTO
- 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA
- 7.- SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES
- 8.- ALGORITMO
- 9.- BIBLIOGRAFIA



1.- INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) descrita por William Gull (Londres-1866), constituye una enfermedad **clonal** adquirida de la célula troncal hematopoyética (CTH), caracterizada por mutaciones somáticas del gen PIG-A, situado en el brazo corto del cromosoma X1. **(1)**

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. La lesión primaria es un defecto en la biosíntesis de GPI.

Las células HPN son deficientes en múltiples proteínas, adheridas a la membrana celular a través de anclajes de Glicosil-fosfatidil-inositol, glucano A (GPI). Las mutaciones identificadas son muy numerosas.

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), siendo ambos inhibidores fisiológicos de la activación del complemento. Como consecuencia de este déficit, los eritrocitos son más sensibles a la acción lítica del complemento.

Las eritrocitos HPN se presentan en tres grupos: I, II, III, con sensibilidad creciente al C respectivamente, **(2) (3) (4)**.

La hematopoyesis ineficaz es consecuencia de un déficit de proliferación de las CTH, de magnitud variable. Las proteínas reguladoras del C se pueden detectar in vitro en las unidades formadoras de colonias de las CTH (CFU-L/M,BFU-E,CFU-GEMM), mientras que en las CTH comprometidas (CFU-E,CFU-GM,CFU-Meg) estas proteínas se hallan disminuidas o ausentes, hecho que permite expresar el defecto HPN con mayor selectividad.

El defecto **clonal** de las CTH afecta a los eritrocitos, leucocitos (granulocitos, monocitos, linfocitos) y plaquetas. Aunque tradicionalmente ha sido referida como una anemia hemolítica, la HPN debe considerarse como un **síndrome mielodisplásico primario**, donde el fenómeno hemolítico es una manifestación clínica más de la enfermedad.

La asociación de la HPN con otras patologías como: la metaplasia mielóide, la anemia refractaria con exceso de blastos, la anemia aplásica y la leucemia mieloblástica, apoyan el hecho de considerarla como una enfermedad **clonal**, así como también los estudios citogenéticos y de expresión alélica de la G6PD. **(5)(6)**

La HPN es una patología poco frecuente, su tasa anual de incidencia se desconoce. Se estima que sea de 5 a 10 veces menor que la de la anemia aplásica. Aparece a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos del sexo femenino (30-50 años), pero se ha presentado en niños, jóvenes y ancianos. El embarazo complica el curso natural de la enfermedad, ya que se da un aumento de la morbimortalidad, tanto para el feto como para la madre. Existe riesgo de muerte entre 12 % y 21% en la madre, según series internacionales **(7)** En el feto existe riesgo de prematuridad y aborto.

Aunque no se registra una predisposición familiar ni racial, se describe con mayor frecuencia en países asiáticos (Tailandia, Japón) **(8)(9)**, similar a lo que ocurre con la anemia aplásica. En Europa es más frecuente en mujeres, mientras que en Asia es más frecuente en varones. La HPN ha sido asociada en ocasiones con agentes infecciosos y químicos.**(10)**

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

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 medular. Se considera a la HPN como una enfermedad sistémica que involucra compromiso multiorgánico, como riñón, pulmón, hígado o sistema nervioso central.

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 disfagia, disfunción eréctil, dolores abdominales y frecuentemente astenia profunda que impide al paciente el desarrollo de su vida normal.

Las complicaciones más frecuentes son:

- Trombosis, causa de muerte de la HPN (entre el 40 y el 67%) , localizadas en lugares como venas hepáticas, porta, esplénica, mesentérica o venas del SNC, como así también en la circulación arterial.
- Hipertensión pulmonar
- Insuficiencia renal crónica (65%) , en 21% de los casos es severa – G 3 ó 4)
- Infrecuentemente: insuficiencia renal aguda, generalmente reversible (diálisis peritoneal)
- Disfunción eréctil

DETECCIÓN DEL CLON HPN MEDIANTE ESTUDIO DE CITOMETRÍA DE FLUJO

El fenotipo GPI anómalo se determina utilizando anticuerpos monoclonales (Ac.Mo.) dirigidos contra las múltiples proteínas ausentes en la membrana de las células HPN, por citometría de flujo. (1)(2), identificando su inmunofenotipo característico en sangre periférica (detección del clon HPN e identificación de las células deficitarias en GPI) y debe sospecharse en las siguientes situaciones clínicas: **(11)(12)(13)(14)**(Tabla 1)

- Hemólisis intravascular evidenciada por: hemoglobinuria (48% de los casos) y/o hemosiderinuria.
- Hemólisis no explicada en: déficit de hierro, dolor abdominal, disfagia intermitente o espasmos esofágicos
- Anemia hemolítica adquirida con Test de Coombs negativo, sin alteraciones morfológicas celulares (p.ej.: esquistocitos)
- Leucopenia (neutropenia no infecciosa)
- Trombocitopenia
- Trombosis (40%) en las siguientes localizaciones venosas atípicas: esplénica (Sd.de Budd-Chiari), cerebral o dérmica; con signos de hemólisis o con citopenias no explicadas.
- Anemia aplásica o mielodisplasia de bajo grado (estudios de alta sensibilidad para clones muy pequeños)
- Estados de hipercoagulabilidad
- Complicaciones renales
- Manifestaciones neurológicas
- Infecciones recurrentes

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



Tabla 1

IDENTIFICACIÓN DE CÉLULAS DEFICITARIAS EN GLICOSILFOSFATIDILINOSITOL(GPI) por C.de Flujo.

Tipo de muestra	Sangre periférica
Poblaciones	1er paso: Granulocitos, neutrófilos y monocitos 2º paso: Eritrocitos
Marcadores GPI	1er paso: granulocitos neutrófilos y monocitos FLAER y CD157 ó FLAER, CD24 (ó CD16) y CD14 Alternativa (si no se dispone de FLAER): CD157PE, CD24 (ó CD16) y CD14 2º paso: eritrocitos CD59
Marcadores adicionales de identificación celular	CD45 y CD10 para granulocitos neutrófilos CD45 y CD64 para monocitos CD235a para eritrocitos
Combinaciones para estudio de leucocitos*	4 fluorescencias (2 tubos): FLAER CD157(ó CD24)PE/CD45PerCP/CD10APC FLAER CD157(ó CD14)PE/CD45PerCP/CD10APC
Controles	Internos (poblaciones positivas y negativas o con diferente intensidad de fluorescencia para cada marcador)
Indicaciones	Diagnóstico , monitorización: enfermedad y tratamiento

*Distintos citómetros

Seguimiento de los clones HPN, detección del tamaño del clon. (15)

** pacientes tratados con eculizumab: al inicio del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses (control anual)

*** pacientes con HPN clásica sin tratamiento y HPN asociada a anemia aplásica, MDS o subclínica anualmente

**** todos los casos en que se observen cambios en la clínica del paciente

UNA VEZ CONFIRMADO EL DIAGNÓSTICO

- Evaluación completa pretratamiento
- Anamnesis y examen físico

LABORATORIO

- Hemograma, fórmula leucocitaria, reticulocitos
- LDH
- Bilirrubinemia indirecta
- Haptoglobina
- Hemoglobina en plasma
- Hemoglobinuria, hemosidenuria
- Eritropoyetina sérica
- Cinética de hierro, ferritinemia
- Niveles de vitamina B12 y ácido fólico.
- Test de Coombs directo

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



- Creatininemia y Clearance de creatinina
- Proteinuria y sedimento urinario
- Complemento hemolítico total, C3, C4 y dímero D

OTROS EXÁMENES

- Aspirado de médula ósea con tinción de hemosiderina y
- Biopsia de médula ósea
- Cariograma médula ósea
- Determinación de LB de memoria CD27+ y Linfocitos naïve **(43)**
- Estudios de trombofilia (antecedentes de episodios trombóticos previo al Dg.)
- Estudio de polimorfismos
- Ecografía Doppler abdominal
- Ecocardiografía Doppler: con signos de hipertensión pulmonar solicitar AngioTAC pulmonar
- Determinación de ProBNP ó NTProBNP
- RNM cerebral ó angioTAC en caso de cefalea u otros síntomas neurológicos (realización sistemática de técnicas de imagen con Resonancia Magnética, para diagnóstico y seguimiento de la trombosis y los efectos del Eculizumab sobre los depósitos de hierro*.

*La Resonancia Magnética se ha posicionado como la técnica más eficiente en el diagnóstico de la trombosis y la Hipertensión pulmonar.**(44)**

3.- CLASIFICACIÓN (Tabla 2)

De acuerdo a los antecedentes de enfermedad hematológica previa, la clínica y los hallazgos de los estudios complementarios, se reconocen 2 grupos fisiopatológicos y 4 categorías clínicas de pacientes con presencia de un clon HPN:

Tabla 2

Pacientes con hemólisis intravascular

HPN clásica: con hemólisis intravascular clínicamente manifiesta y sin antecedentes, ni evidencias actuales de falla medular por aplasia, mielodisplasia o mielobrosis.

HPN en el contexto de otra mielopatía: con hemólisis intravascular clínicamente manifiesta y antecedentes o evidencias actuales de falla medular.

Pacientes sin hemólisis intravascular

HPN en el contexto de otra enfermedad medular: pacientes con falla medular (otra mielopatía), presencia de un clon HPN >10% y sin clínica ni laboratorio de hemólisis.

HPN subclínica: Falla medular (por aplasia, mielodisplasia ó mielobrosis), sin clínica ni laboratorio de hemólisis, a los que se les detecta una pequeña población de células hemopoyéticas GPI negativas por citometría de flujo. (HPN parcial)



En resumen, se puede clasificar del punto de vista clínico-práctico en tres formas diferentes de presentación:(Algoritmo 3)

- 1) típica o clásica , asociada a un fenómeno hemolítico
- 2) relacionada con aplasia (falla medular)
- 3) subclínica

En estas dos últimas formas, la detección del clon HPN es inferior al 10% o 1% respectivamente. Diferentes estudios indican que los pacientes que presentan un clon HPN asociado a la aplasia tienen una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento inmunosupresor y mejor pronóstico.

El desarrollo de estos clones HPN es un efecto relativamente común y precoz en la evolución de la aplasia. Después del tratamiento inmunosupresor, el 15-33% de los pacientes desarrollan signos de HPN a medida que la aplasia se resuelve.

CRITERIOS DE ENFERMEDAD MÁS ACTIVA (DEFINICIÓN AEM-EMEA)

1. Trombosis o embolia que requiera anticoagulación.
2. Transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos en el último año y/o anemia sintomática en paciente que rechaza transfusiones
3. Requerimiento continuado o frecuente de corticoides en dosis >8 mg/d de metilprednisona para controlar la hemólisis intravascular.
4. Deterioro de la función renal (depuración de creatinina <60 mL/min) debido a la HPN.
5. Hipertensión pulmonar secundaria a la HPN.
6. Síntomas severos debidos a la hemólisis intravascular: Fatiga severa, dolor gastrointestinal crónico o episódico (se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo), dolor torácico, disfagia severa, disfunción eréctil).
7. Hemoglobinuria.

El riesgo aumenta frente a diferentes situaciones clínicas , que pueden generar temporalmente una intensa activación del complemento (C), que agravan el curso de la HPN con hemolisis intravascular , trayendo como consecuencia un síndrome de falla medular, p.ej.: embarazo y puerperio, infecciones, cirugías medianas o mayores, procesos inflamatorios, trauma, quemaduras, infartos, etc.

4.- TRATAMIENTO (16)(17)(18)(19)(34)

- **Soporte**

TRANSFUSIONES: anemia severa y/o sintomática.

- Glóbulos rojos leucodepletados, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular.

APORTE DE ACIDO FOLICO Y HIERRO (segun cinética) de fierro : para

- compensar las pérdidas por hemoglobinuria y hemosiderinuria.
- mayor demanda por aumento de la eritropoyesis.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



ERITROPOYETINA: la falla medular contribuye a la anemia con recuentos reticulocitarios $<100.000/\mu\text{L}$ y la eritropoyetina endógena sea $<200 \text{ mU}/\mu\text{L}$

ANTICOAGULACIÓN: TAC ORAL, profilaxis del tromboembolismo venoso. (20)

Se recomienda el uso de warfarina en aquellos pacientes que no tengan otro tipo de contraindicaciones, que impidan el inicio de la profilaxis con este fármaco. El International Normalized Ratio (INR) recomendado es : 2.0 a 3.0. El tiempo de profilaxis es mínimo durante 1 año para poder evaluar la presencia o ausencia de eventos trombóticos durante la evolución, si estos pacientes se comparan con aquellos que no reciben anticoagulación oral.

2. Esteroides

Corticoides y anabólicos androgénicos

ANABÓLICOS(danazol): Se ha objetivado respuesta con mejoría de la anemia. Se desconoce su mecanismo de acción. Tiene efectos virilizantes, toxicidad hepática y riesgo de trombosis, por lo que debe ser empleado a la menor dosis posible y sólo en pacientes que muestren respuesta en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento.

3. Anticuerpos monoclonales

3.1 Eculizumab

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado:

- Bloquea la proteína C5 del complemento, con lo que se impide la activación del complemento terminal y por lo tanto la hemólisis **(21)(22)**, estabilizando la hemoglobina.
- Reduce el requerimiento de transfusiones **(23)** y los síntomas relacionados con la patología del músculo liso derivada de la depleción de óxido nítrico, disminuyendo la astenia y mejorando significativamente la calidad de vida.
- Reduce el riesgo relativo de tromboembolismos en un 85%. La reducción del riesgo en casos tratados con anticoagulantes, por eventos oclusivos vasculares previos, es del 94% **(24)**
- 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 feto **(25)**. Actualmente existe suficiente experiencia acumulada, después de 8 años de tratamiento, para señalar que eculizumab ha cambiado la historia natural de la HPN (expectativa de vida acortada respecto a la población general, SG media: 10-15 años) **(26)(27)(28)**

Indicaciones:

- 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 analgésico narcóticos, cuando se hayan descartado otras causa.

Mínimo 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con eculizumab es obligatoria la vacunación antimeningocócica con una vacuna conjugada que incluya los serotipos A, B, C, Y y W135.

Considerar vacunas: antihemophilus , antineumocócica VNC13 y 8 semanas después VNC23, según criterio clínico.

Posología (iv):

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

3.2 Ravulizumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína C5 del "sistema del complemento", clave en la respuesta inmunitaria, pues facilita la fagocitosis y se encarga de la rotura de la membrana celular, y actúa inhibiendo la proteína C5 en la cascada terminal del complemento.(29)

Al unirse a la proteína C5, ravulizumab inhibe el efecto de dicha proteína interrumpiendo la cascada de activación, por tanto, reduciendo la hemólisis de los glóbulos rojos.

Ravulizumab actúa de manera idéntica a eculizumab y se demostró que no es clínicamente inferior a eculizumab. Ravulizumab se administra cada ocho semanas, mientras que eculizumab se administra cada dos semanas.

Está indicado en pacientes con niveles estables de lactato deshidrogenasa (LDH)

Los efectos adversos son variados, más frecuentes: nasofaringitis y cefalea.

Efectos adversos graves son: infección meningocócica, infección por aspergillus, y sepsis.

Requiere vacunación previa: es obligatoria la vacunación antimeningocócica con una vacuna conjugada que incluya los serotipos A, B, C, Y y W135.

Considerar vacunas: antihemophilus , antineumocócica VNC13 y 8 semanas después VNC23, según criterio clínico.

Indicación 1ª dosis: perfusión intravenosa (goteo) lenta; la 2ª dosis se administra a las 2 semanas y luego cada 8 semanas, de por vida.

4. Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.(30)(31)(32)(33)(34)

La HPN se considera una enfermedad crónica y la única cura potencial es un trasplante de médula ósea alogénico (TPH), con los riesgos que éste conlleva, ya que se asocia a una alta morbimortalidad.

Estudios actualizados de trasplante de médula ósea en la HPN hemolítica o la HPN trombótica demuestran que éste es deficiente, mucho más pobre que el tratamiento como p.ej.: eculizumab.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



El TPH alogénico se recomienda en pacientes con HPN e insuficiencia medular grave asociada que cumpla con los criterios para alotrasplante hematopoyético (ver guía de trasplante):

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

Las conclusiones revisadas por panel de expertos son:

1. Eculizumab es la indicación para los casos de hemólisis intravascular (HPN clásica) y también en la prevención de los eventos tromboembólicos.
2. Tanto los regímenes mieloablativos como los de intensidad reducida han demostrado ser útiles para curar la enfermedad. Las ventajas de uno sobre otro requieren todavía de un mayor análisis. En pacientes con disfunción de órganos moderada o edad avanzada, se sugiere el RIC por la mejor tolerancia.
3. La excepción sería el muy raro paciente que tiene un gemelo idéntico, en quien el riesgo de trasplante es tan pequeño que se optaría por este procedimiento.

Sus **indicaciones** son:

- a) evolución a aplasia severa, o a otra mielopatía clonal.
- b) refractariedad al eculizumab.
- c) presencia de un donante singénico.

5.- MONITORIZACIÓN DE TRATAMIENTO(28)(29)(34)(40)

Eculizumab:

La LDH es el marcador más sensible y fidedigno de la presencia de hemólisis intravascular. Se deben medir sus niveles en forma seriada, para monitorear el tratamiento y detectar escapes hemolíticos por una menor vida media del anticuerpo o por una mayor activación del complemento (p.ej.: infección intercurrente, traumatismos). Suspensión del tratamiento con eculizumab por remisión de la HPN. Algunos pacientes presentan espontáneamente un descenso del clon HPN a niveles que no presentan hemólisis intravascular manifiesta por clínica ni laboratorio (clon HPN en granulocitos < 10%). En este caso pueden discontinuar el tratamiento con eculizumab, ya que no hay hemólisis clínica ni de laboratorio y el riesgo consecuente de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) disminuye marcadamente.

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

- Control de la hemólisis: seguimiento con hemograma completo, reticulocitos y LDH: cada 14 días.
- Normalización de ferremia, transferrina, % saturación de transferrina y ferritina: cada 3 meses.
- Test de Coombs directo global y anti-C3: cada 3 meses.
- Estudio de la función renal: cada 3 meses.

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



Suspensión del tratamiento con:

Eculizumab por remisión de la HPN: Algunos pacientes presentan espontáneamente una reducción del clon HPN de tal modo que no demuestran una hemólisis intravascular manifiesta clínicamente, ni tampoco en exámenes de laboratorio (clon HPN en granulocitos < 10%). En estos casos pueden discontinuar el eculizumab, ya que el riesgo de trombosis o de daño de otros órganos blanco (riñón, hipertensión pulmonar) como consecuencia disminuye marcadamente.

7.- SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES (35)(36)(37)(39)(40)

7.1 HPN y trombosis:

Trombosis venosa profunda proximal o esplácnica: (anticoagulación y eculizumab)

La recomendación es un tratamiento combinado con eculizumab y anticoagulación, excepto si hay contraindicación para la anticoagulación. No hay aún evidencia si la anticoagulación debe suspenderse tras un período sin nuevos eventos trombóticos (p.ej. a los 6, 12 o 24 meses) por lo cual, de no haber contraindicaciones, se continúan ambos tratamientos en forma permanente.

Pacientes con HPN que reciben anticoagulación como profilaxis primaria y que inician tratamiento con eculizumab por una indicación diferente a una trombosis, pueden suspender la anticoagulación, ya que su riesgo de trombosis disminuye con el bloqueo del complemento.

Fibrinolíticos:

La fibrinólisis por vías sistémica o endovascular ha sido empleada exitosamente en casos de HPN con trombosis venosas severas. Su riesgo de sangrado mayor es importante (del orden del 20%), por lo que se reserva como rescate si hay fracaso de la anticoagulación + eculizumab.

Indicaciones:

- Pacientes con trombosis venosas que amenacen la vida (suprahepática, cerebral, renal, mesentérica, etc.)
- Sin respuesta a anticoagulación (+ eculizumab si está disponible)
- Menos de 6 semanas del comienzo del episodio trombótico

Condiciones necesarias para tratar:

- Ausencia de sangrado activo
- Recuento plaquetario > 50.000/ μ L o cobertura de transfusión de plaquetas
- Estudios por imágenes para evaluar la respuesta de la trombosis al tratamiento (y determinar su duración)
- En terapia intensiva, con una vía central (evitar punciones venosas y arteriales).
- Determinar niveles de plasminógeno en casos de síndrome de Budd-Chiari severo. De ser bajos, aportar plasma fresco congelado (como fuente de plasminógeno).
- Se suspende la anticoagulación y se administra tPA en infusión i.v. continua de 1 mg/kg/día, tras lo cual se reinicia la anticoagulación y se reevalúa la presencia de reperfusión. De no haber respuesta -ni sangrado mayor- se reinicia la infusión de tPA (otro ciclo de 24 hs), que puede repetirse las veces necesarias.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



7.2 HPN en embarazo y puerperio(26)(39)

Una serie retrospectiva de pacientes con tratamiento de soporte muestran un 12% de muertes fetales espontáneas o abortos terapéuticos, 28% de prematuridad, 8% de mortalidad materna, 24% de trombosis o hemorragias y requerimientos transfusionales en más del 50% de las pacientes. El consejo clásico para toda mujer joven con HPN es evitar los embarazos.

Indicaciones:

- ✓ aporte intensivo de hierro y folato (orales o con frecuencia parenterales)
- ✓ anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo y el puerperio
- ✓ rotar a heparina no fraccionada peri parto de inmediato

- ✓ Eculizumab: Aún no se conoce completamente la seguridad del eculizumab en el embarazo y el puerperio. Si bien se reporta una tasa de prematuridad de 29%, debido a preeclampsia, y retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva, éstos son menores a lo observado en embarazadas *sin tratamiento* con eculizumab. Se permite la lactancia bajo tratamiento, ya que el pasaje a la leche materna es nulo. Se recomienda su indicación durante el embarazo y el puerperio (por al menos 3 meses post parto). Se requiere un cuidadoso monitoreo del bloqueo de la hemólisis para ajustar la dosis y prevenir eventos hemolíticos.

7.3 HPN y una situación de riesgo

Se recomienda:

- ✓ Un monitoreo continuo para detectar precozmente la aparición de crisis hemolíticas
- ✓ Iniciar y/o ajustar temporariamente el tratamiento con eculizumab a fin de prevenir las crisis y sus consecuencias: trombosis, falla renal aguda, citopenias severas y hemólisis sintomáticas, y mantener bloqueado el complemento.
- ✓ Ante aparición de infecciones concomitantes en pacientes con eculizumab, *no debe suspenderse*, sino ajustarse la terapéutica con eculizumab para evitar eventos hemolíticos que puedan precipitar un síndrome inflamatorio sistémico, pese al efecto inmunosupresor por bloqueo del complemento.
- ✓ Superada la situación de riesgo, puede volverse al tratamiento previo (soporte o dosis estándar de eculizumab, según corresponda).

8.- ALGORITMO TERAPÉUTICO (1) EN HPN + FALLA MEDULAR(37)(40)(41)

8.1 Evidencia de Criterios de Severidad:

- Trombosis o embolia que requiera anticoagulación
- Transfusión ≥ 4 UGR en 1 año o anemia sintomática
- Corticoides en dosis >8 mg/d de metilprednisona
- Clearance de creatinina < 60 ml/hr.
- Hipertensión pulmonar o disnea secundarios a la HPN
- Síntomas severos: Fatiga que impide las actividades habituales
- Dolor gastrointestinal crónico o episódico
- Disfagia severa

Sociedad Chilena de Hematología

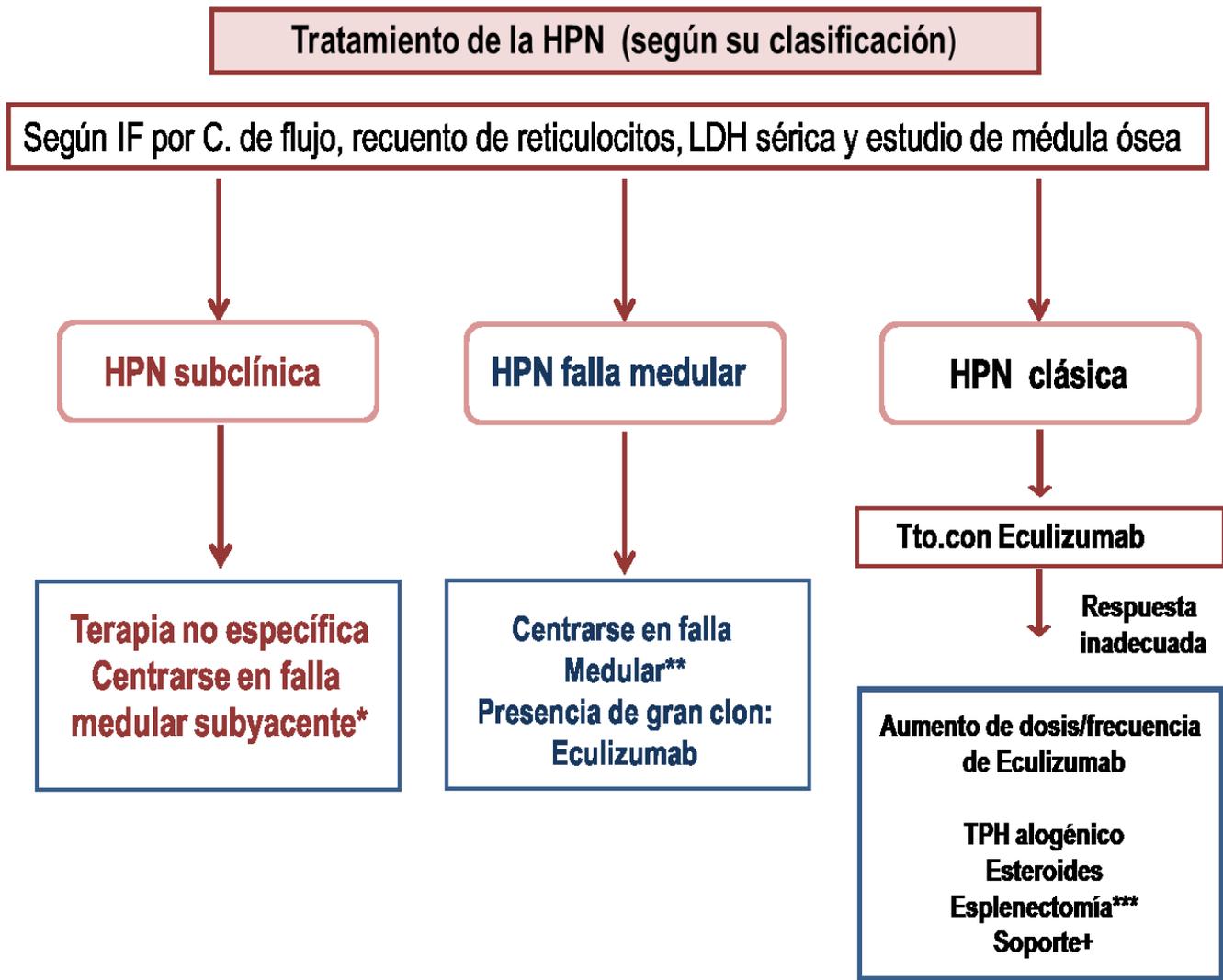
**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**



- A. **Sin criterios de severidad:** Tratamiento de soporte \pm anticoagulación profiláctica
B. **1 ó + criterios de severidad:** Eculizumab \pm anticoagulación terapéutica
✓ Fracaso terapéutico: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

8.2. ALGORITMO TERAPÉUTICO (2) HPN NO HEMOLÍTICA (CLÍNICA O SUBCLÍNICA)(37)(40)(41)

- **Tratamiento del Fallo Medular:**
 - ✓ Inmunosupresión
 - ✓ Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas



(Algoritmo 8.3)(42)

*algunos estudios consideran terapia inmunosupresora

** TPH alogénico erradica el clon; los inmunosupresores no modifican el tamaño del clon

*** Considerar pacientes con hemólisis extravascular significativa debido a la opsonización de C3

+ Transfusiones; uso de eritropoyetina según niveles plasmáticos



8.- BIBLIOGRAFIA

1. Parker CJ, Richard-Lee G. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. En: Richard-Lee G, Foerst J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe Clinical Hematology. 10 ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1999. p. 1264-86.
2. Davitz MA, Low MG, Nussenzweig V. Release of decay-accelerating factor (DAF) from the cell membrane by phosphatidylinositol specific phospholipase C (PIPLC). J Exp Med 1996; 163:1150-61.
3. Richards SJ, Norfolk DR, Swirsky DM, Hillmen P. Lymphocytes subset analysis and glycosylphosphatidylinositol phenotype in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1998, Sep 1; 92 (5): 1799-806.
4. Guía clínica HPN - Actualización 2019 - Consenso español para diagnóstico y tratamiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
5. Endo M, Ware RE, Vreeke TM. Molecular basis of the heterogeneity of expression of glycosyl phosphatidylinositol anchored proteins in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1996; 87:2546-57.
6. Rosse WF. Phosphatidylinositol-linked proteins and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1990; 75: 1595-9.
7. 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.
8. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 1991;325:991-6.
9. Guías de diagnóstico y tratamiento: Sociedad Argentina de Hematología (2016).
10. 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.
11. Cao,C; Hemoglobulinuria paroxística nocturna: diagnóstico definitivo por Citometría de Flujo. Revista CLC Vol. 10 N°1 - Abril 1999.
12. Weitz IC, Razavi P, Rochanda L, Zwicker J, Furie B, Manly D, Mackman N, Green R, Liebman HA. Eculizumab therapy results in rapid and sustained decreases in markers of thrombin generation and inflammation in patients with PNH independent of its effects on hemolysis and microparticle formation. Thromb Res. 2012; 130 (3): 361-368.
13. Immunophenotypic analysis of B cells in PNH: insights into the generation of circulating naive and memory B cells, BLOOD, 15 November 2000,z, VOL. 96, NUMBER 10.
14. Melitis J, Terpos E. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical presentation y association with other haematological disorders. Haematologica 2001; 4:79-88.
15. Rosti V. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2000,85:82-9.
16. Parker C, Omine M, Richards S et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005; 106: 3699-3709.
17. Brodsky R. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009; 113: 6522-6527.
18. Rother RB, 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.

Sociedad Chilena de Hematología

Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl

Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com



19. 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.
20. Hillmen P, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2003; 102:3587-3591.
21. 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.
22. Hillmen P, Young NS, Schubert J et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2006; 355:1233-1243.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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
27. Emadi A, Brodsky RA. Successful discontinuation of anticoagulation following eculizumab administration in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 2009; 84:699-701.
28. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Khursigara G, Kanagasundaram NS, Hillmen P. Eculizumab for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is effective during the maintenance of hemodialysis for end stage renal failure. *Leuk Res*. 2011;35:560-562.
29. Robert A Brodsky 1, Régis Peffault de Latour 2, Scott T Rottinghaus 3, Alexander Röth 4, Antonio M Risitano 5, Ilene C Weitz 6, Peter Hillmen 7, et al.: Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Affiliations expand PMID: 31949012 *Haematologica* 2020 Jan 16; haematol.2019.236877
30. Gavriilaki E, Sakellari I, Mallouri D, Batsis I, Chatziconstantinou T, Vardi A, Bousiou Z, Masmanidou M, Douka V, Syrigou A, Sotiropoulos D, Constantinou V, Anagnostopoulos A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones: time for a change. *HemaSphere*, 2020;4:2.
31. DeZern AE, Jones RJ, Brodsky RA. Eculizumab bridging before bone marrow transplant for marrow failure disorders is safe and does not limit engraftment. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:e26-e30.
32. Mei M, Gupta R, O'Donnell M, et al. Post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation eculizumab as prophylaxis against hemolysis and thrombosis for patients with hematologic disorders associated with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:e183-e185.
33. Cooper JP, Farah RJ, Stevenson PA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the Age of Eculizumab. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:1331- 1339



34. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol.* 2019;102(1):36-52.
35. Brodsky, R. A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 124, 2804–2811 (2014).
36. Mohammed, A. A. et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: From Bench to Bed. *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 32, 383–391 (2016).
37. Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, Chatelain C, Devalet B. Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol.* 2018; 101(6):737-749.
38. *Sci Rep.* 2018; 8: 13458. Published online 2018 Sep 7. doi: 10.1038/s41598-018-31547-7PMCID: PMC6128936PMID: 30194314 The Role of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Ferras Alashkar,#1 Haemi Phaedra Schemuth,#2 Felix Nensa,2 Juliane Göbel,2 Colin Vance,3 Michael Forsting,2 Ulrich Dührsen,1 Thomas Wilfried Schlosser,2 and Alexander Röth corresponding author
39. Richard J. Kelly, M.B., Ch.B., Ph.D., Britta Höchsmann, M.D., Jeff Szer, M.B., B.S., Austin Kulasekararaj, F.R.C.Path., Sophie de Guibert, M.D., Alexander Röth, M.D., Ilene C. Weitz, M.D., Elina Armstrong, M.D., Ph.D., Antonio M. Risitano, M.D., Ph.D., Christopher J. Patriquin, M.D., Louis Terriou, M.D., Petra Muus, M.D., Ph.D., et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria *N Engl J Med* 2015; 373:1032-1039 September 10, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1502950
40. Guías de Diagnóstico y tratamiento (Sociedad Argentina de Hematología)
41. Parker C, Omine M, Richards S, et al; International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2005;106(12):3699-3709.
42. Charles J. Parker : Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Division of Hematology and Hematologic Malignancies, Department of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, UT- Hematology 2016 – ASH
43. Immunophenotypic analysis of B cells in PNH: insights into the generation of circulating naive and memory B cells Stephen J. Richards, Gareth J. Morgan, Peter Hillmen : *Blood* (2000) 96 (10): 3522–3528.
44. Ferras Alashkar 1, Haemi Phaedra Schemuth2, Felix Nensa2, Juliane Göbel2, Colin Vance3, Michael Forsting2, Ulrich Dührsen1, Thomas Wilfried Schlosser2 & Alexander Röth 1: The Role of Whole-Body Magnetic Resonance Imaging (WB-MRI) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

Sociedad Chilena de Hematología

**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | www.hematologia.org | www.sochihem.cl
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com**