

Introducción sobre la HPN

Historia, Fisiopatología, Clínica, Tratamiento

Igualada, 26 de Abril 2019

Dr. Albert Altés

Jefe de Servicio Hematología HSJD. Manresa

Profesor agregado. UCC



July 1881

William Gull

Dr. William Gull

- Hijo de barquero muerto de cólera
- Bajo la protección de Sr. Harrison, secretario del Hospital Guy de Londres
- Se gradúa en este hospital en 1846
- Profesor de filosofía natural y anatomía
- Nombrado barón en 1872 por curar al príncipe de Gales de fiebre tiroidea
- Fisioterapeuta de la reina Victoria
- 1887 médico de la reina Victoria

- Descubre que la causa del mixedema es el hipotiroidismo
- Inventa el término anorexia nerviosa
- “Eres un paciente sano, que está enfermo”
- Trato amable, centro el paciente y no la enfermedad
- Defensor de que las mujeres estudien medicina. Beca dos mujeres por año
- ¿Jack el destripador?
- 1866 describe a un varón con orina hipercrómica en episodios infecciosos. El tinte rojo no lo dan hematíes sino hemoglobina

HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICAS NOCTURNA

INTRODUCCIÓN

Síndrome Strübing-Marchiafava-Micheli

It was first described by Paul Strübing on November 30, **1881**, in a lecture for habilitation as Dozent in Greifswald. The lecture was published the following year. The condition was then described in **1911** by Ettore Marchiafava and A. Nazari. Marchiafava in **1928** and F. Micheli in 1931 made comprehensive summarisations



Ettore Marchiafava

(3 January 1847 – 22 October 1935)

Paul Strübing:

- Relación entre HPN y ejercicio
- Hemólisis renal
- Defecto de los hematies
- Empeora con Hierro dado que incrementa los Hematies defectuosos

Marchiafava – Micheli

- Dan nombre a la enfermedad por realizar amplias revisiones.

He gave a complete description of a [genetic disease](#) of blood now known HPN or sometimes *Strübing-Marchiafava-Micheli syndrome*, in honour of the pioneer scientists.



1911 Dr Hijmans – van den Bergh

La acidificación del suero, tanto de pacientes HPN como de personas sanas, destruye los hematies de los pacientes con HPN, pero no los de personas sanas



1937 Dr. Thomas Hale Ham

- Destrucción de los hematies mediada por un conjunto de proteínas de la sangre que nombran “C”

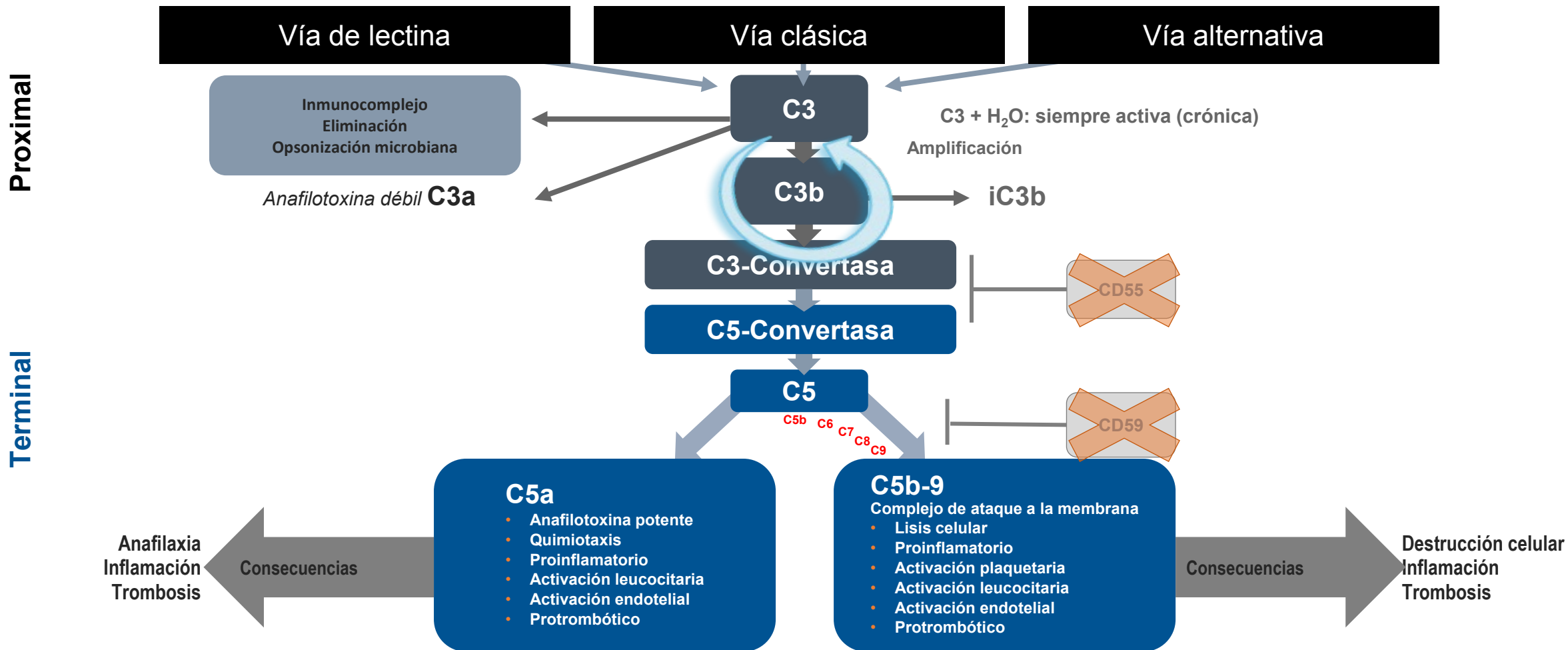
“Enfermedad por una susceptibilidad incrementada al Complemento”

- Test de Ham: Hemólisis de los hematies de personas con HPN mediante mezcla con suero acidificado a pH 6,4

La HPN es una enfermedad de activación crónica e incontrolada del complemento

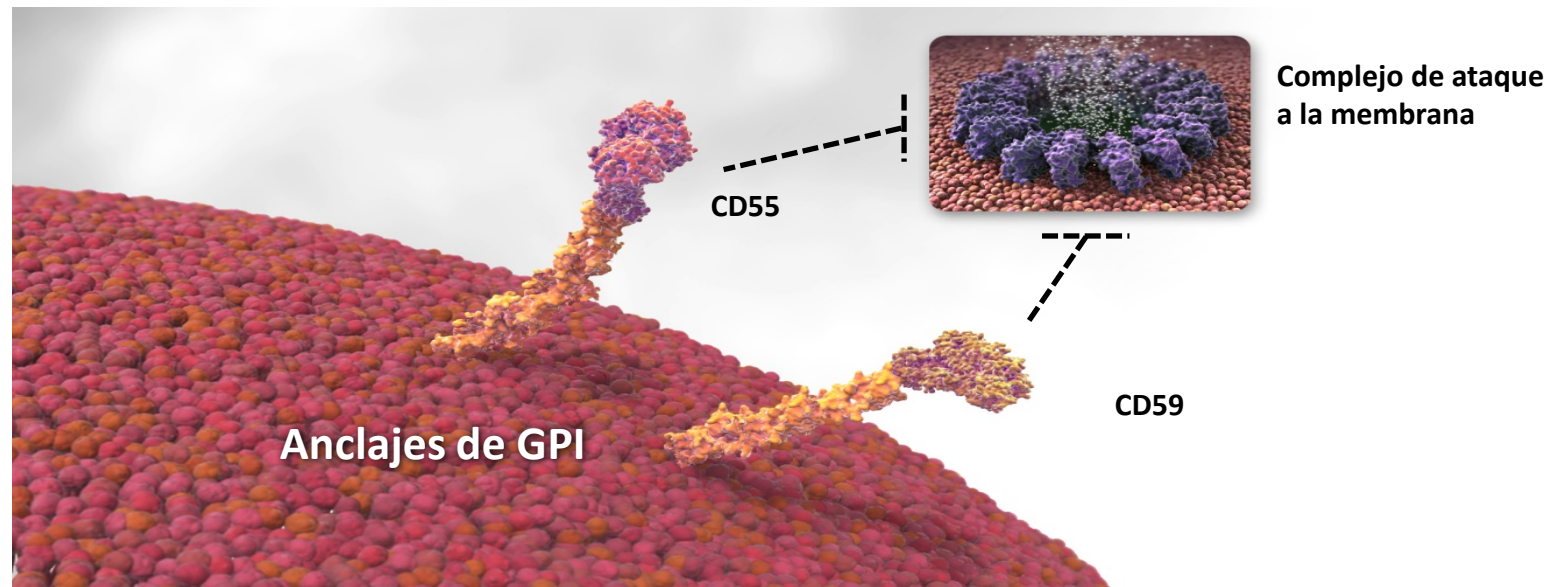
- La HPN se caracteriza por una mutación somática (adquirida) del gen *PIG-A*. Esta mutación provoca la delección de los anclajes de GPI, lo que imposibilita la fijación de algunas proteínas a la superficie de las células
- Esto se traduce en la activación crónica e incontrolada del complemento y hemólisis de los hematies
- Esta disfunción crónica del complemento provoca:
 - Trombosis
 - Daños en órganos diana
 - Mortalidad incrementada y prematura

En la HPN, las mutaciones en proteínas reguladoras provocan la activación incontrolada del complemento



La falta de proteínas reguladoras en la superficie celular provoca un aumento de la sensibilidad al complemento

Los clones de HPN se definen como las células HPN que carecen de proteínas que necesitan un anclaje de GPI para fijarse a la membrana celular¹



La falta de CD55 y CD59 en la superficie celular provoca un ***aumento de la sensibilidad al complemento en las células HPN¹***

GPI = glicosilfosfatidilinositol.

Referencias



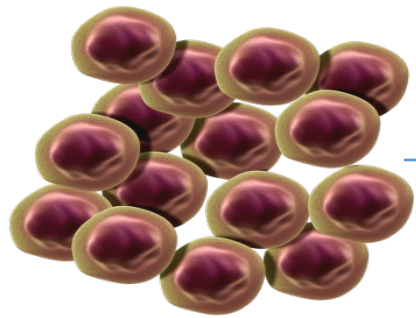
En la HPN, las células con deficiencia de GPI se seleccionan positivamente en la médula ósea alterada¹

Mutación somática en *PIG-A*

Ataque inmunitario

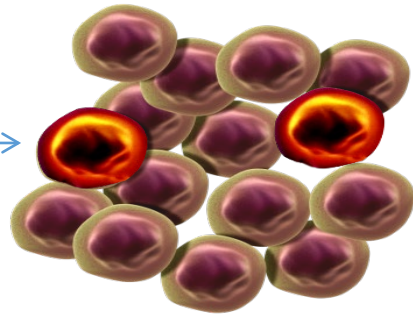
Expansión clonal por inmunoselección

Expansión de tipo tumoral benigno



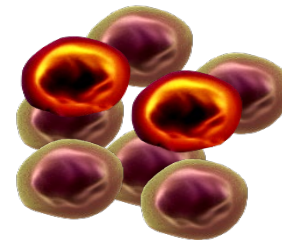
Células madre hematopoyéticas

Paso 1



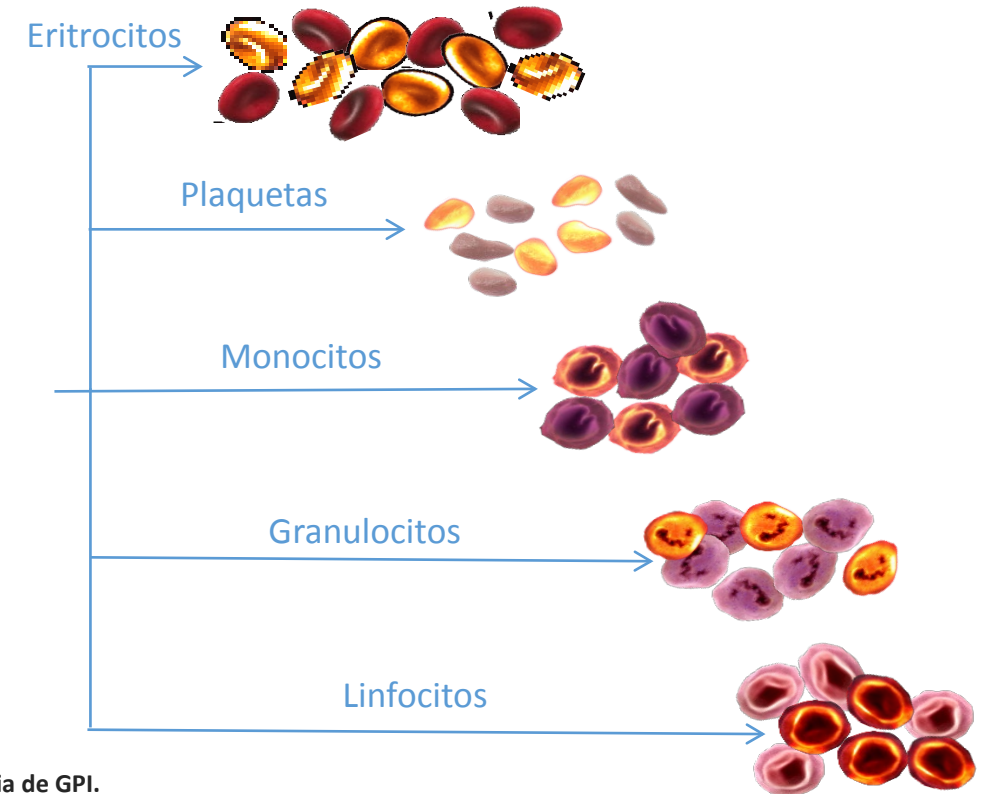
Células con deficiencia de GPI

Paso 2



Células seleccionadas*

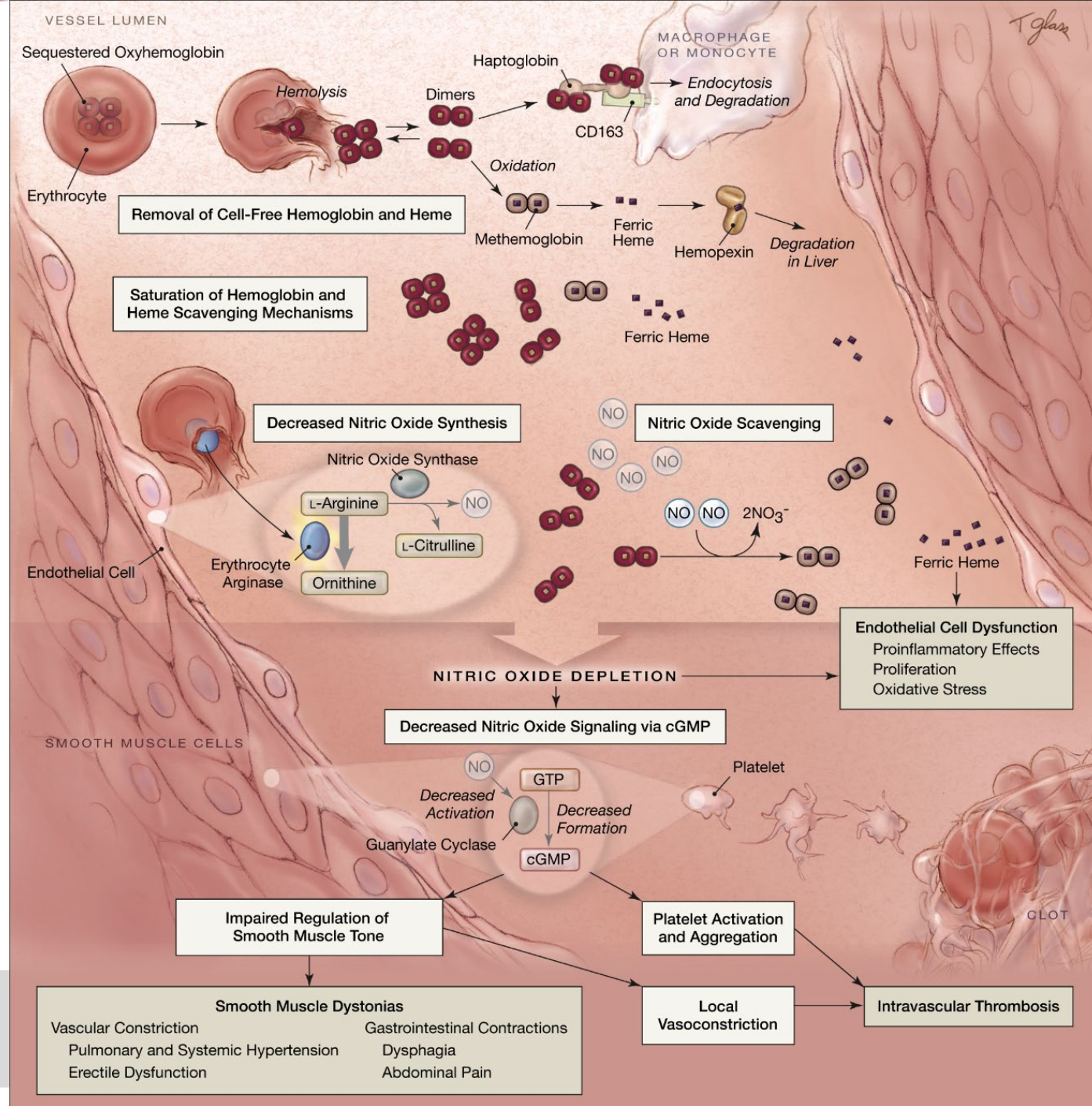
GPI = glicosilfosfatidilinositol.

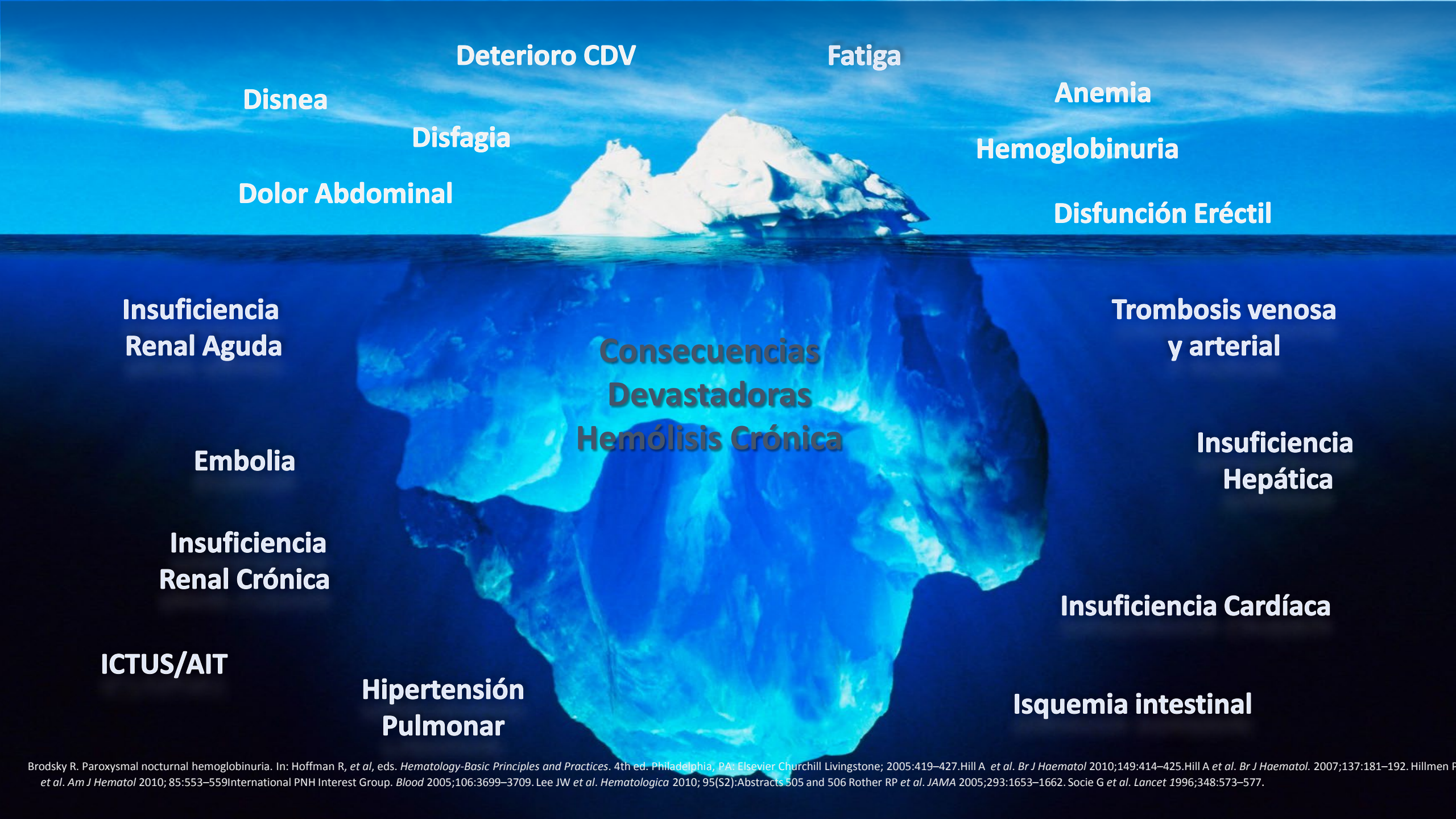


*Clones que se sospecha que presentan una ventaja de crecimiento, además de la mutación de *PIG-A*, que provocan la deficiencia de GPI.

Referencias







Deterioro CDV

Fatiga

Disnea

Anemia

Disfagia

Hemoglobinuria

Dolor Abdominal

Disfunción Eréctil

Insuficiencia Renal Aguda

Trombosis venosa y arterial

Consecuencias Devastadoras Hemólisis Crónica

Embolia

Insuficiencia Hepática

Insuficiencia Renal Crónica

Insuficiencia Cardíaca

ICTUS/AIT

Hipertensión Pulmonar

Isquemia intestinal

Descripción general de los efectos sistémicos de la HPN

- Trombosis
 - La trombosis es la principal causa de muerte en la HPN¹
- Nefropatía crónica (NC)
 - El 64 % de los pacientes con HPN presenta NC²
- Hipertensión pulmonar (HTP)
 - Casi la mitad (el 47 %) de los pacientes con HPN presenta signos de hipertensión pulmonar³
 - El 66 % de los pacientes con HPN refiere disnea, un marcador clave de HTP inducida por hemolisis⁴
- Calidad de vida
 - El deterioro de la calidad de vida se ha atribuido al secuestro de óxido nítrico producido por la hemolisis intravascular excesiva⁵
 - La mayoría de pacientes refiere síntomas de moderados a intensos⁶

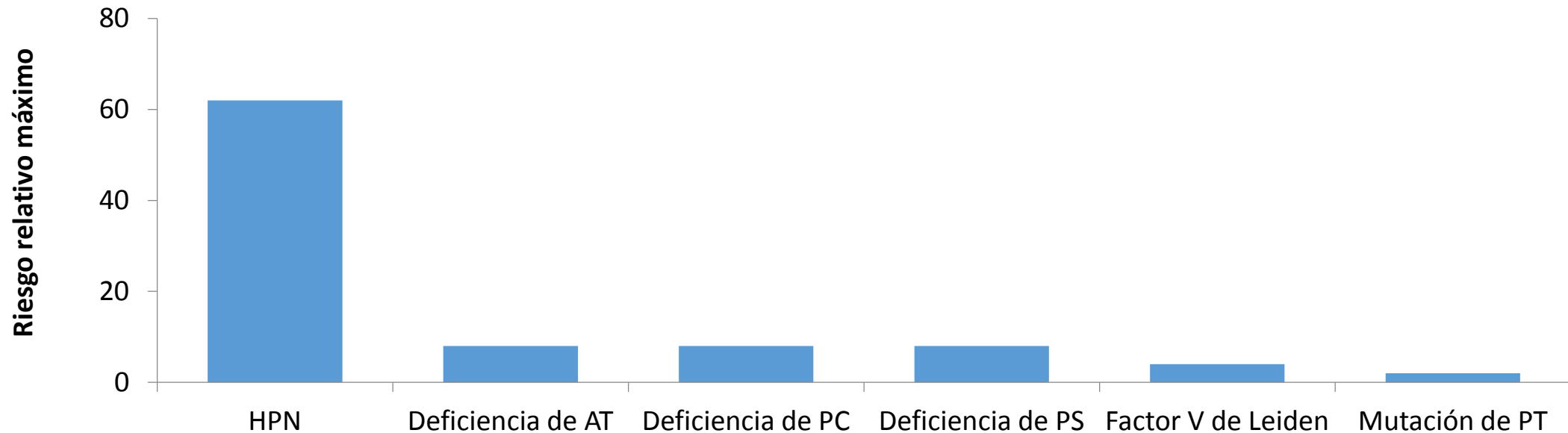
Trombosis

La trombosis es la causa principal de muerte en la HPN¹

- La trombosis (ET) es la responsable del 40 % al 67 % de las muertes en la HPN²
- Todos los pacientes con HPN tienen riesgo de trombosis, independiente- mente de tamaño de clon, las necesidades transfusionales y el tratamiento anticoagulante²
- La trombosis puede afectar a cualquier localización, incluidas las venosas y arteriales³
 - Las localizaciones habituales incluyen venas intraabdominales y cerebrales
- La primer ET incrementa el riesgo de muerte, multiplicándolo por un factor de 5 a 10²
- Los pacientes con HPN que presentan trombosis tienen una tasa de supervivencia del 40 % a los 4 años³

La HPN se asocia a un mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) que los estados de hipercoagulabilidad hereditarios habituales¹

El riesgo relativo de TEV en pacientes con HPN es aproximadamente 62 veces mayor que el de la población general¹



AT = Antitrombina; PC = Proteína C; PS = Proteína S; PT = Protrombina

La tasa de episodios de TEV (n.º por 100 años-paciente) se basa en 105 episodios de TEV en 1683,4 años-paciente y una tasa de TEV entre la población general de 0,001 al año.

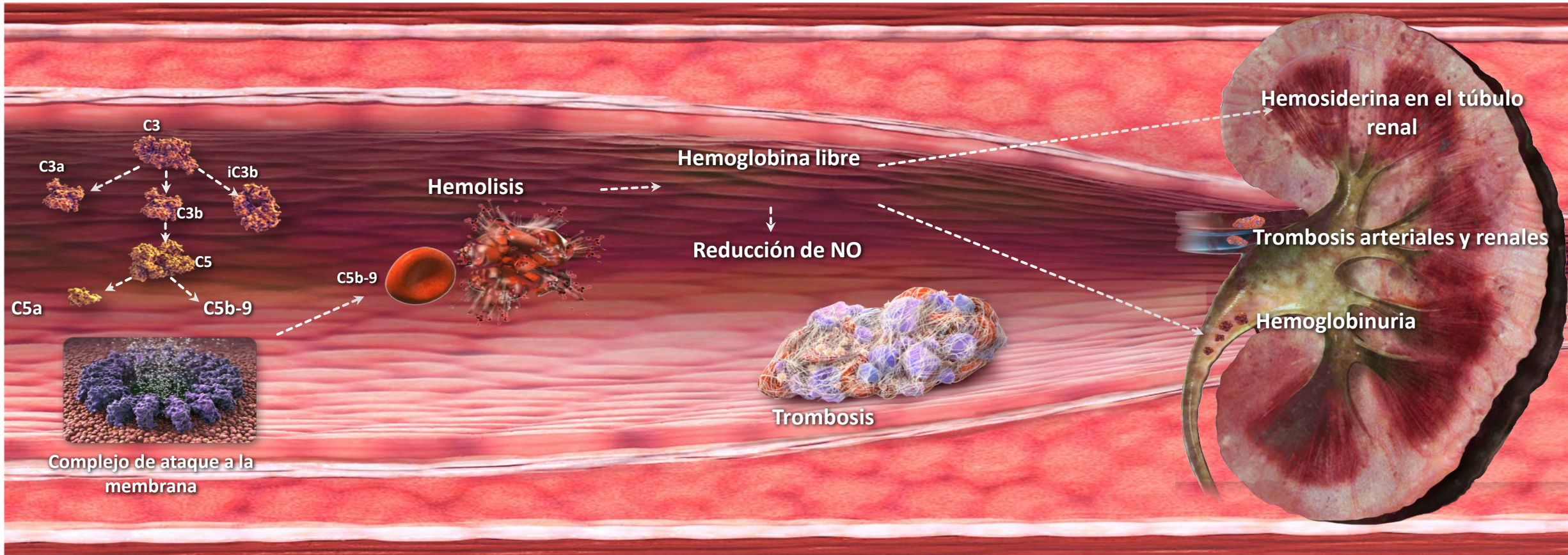
Referencias



Nefropatía crónica

- El daño o disfunción renal es un signo frecuente en pacientes con HPN¹
- El 64 % de los pacientes con HPN padece nefropatía crónica¹
- La insuficiencia renal es la causa del 8 % al 18 % de las muertes en la HPN¹
- En la RM, el 80 % de los pacientes con HPN presenta signos de hemosiderosis renal significativa, aun cuando no se aprecia hemoglobinuria manifiesta^{2,3}

La nefropatía crónica se debe a activación incontrolada del complemento¹⁻⁵



ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

EFFECTOS DIRECTOS DE LA DISFUNCIÓN DEL COMPLEMENTO

NEFROPATÍA CRÓNICA

Referencias

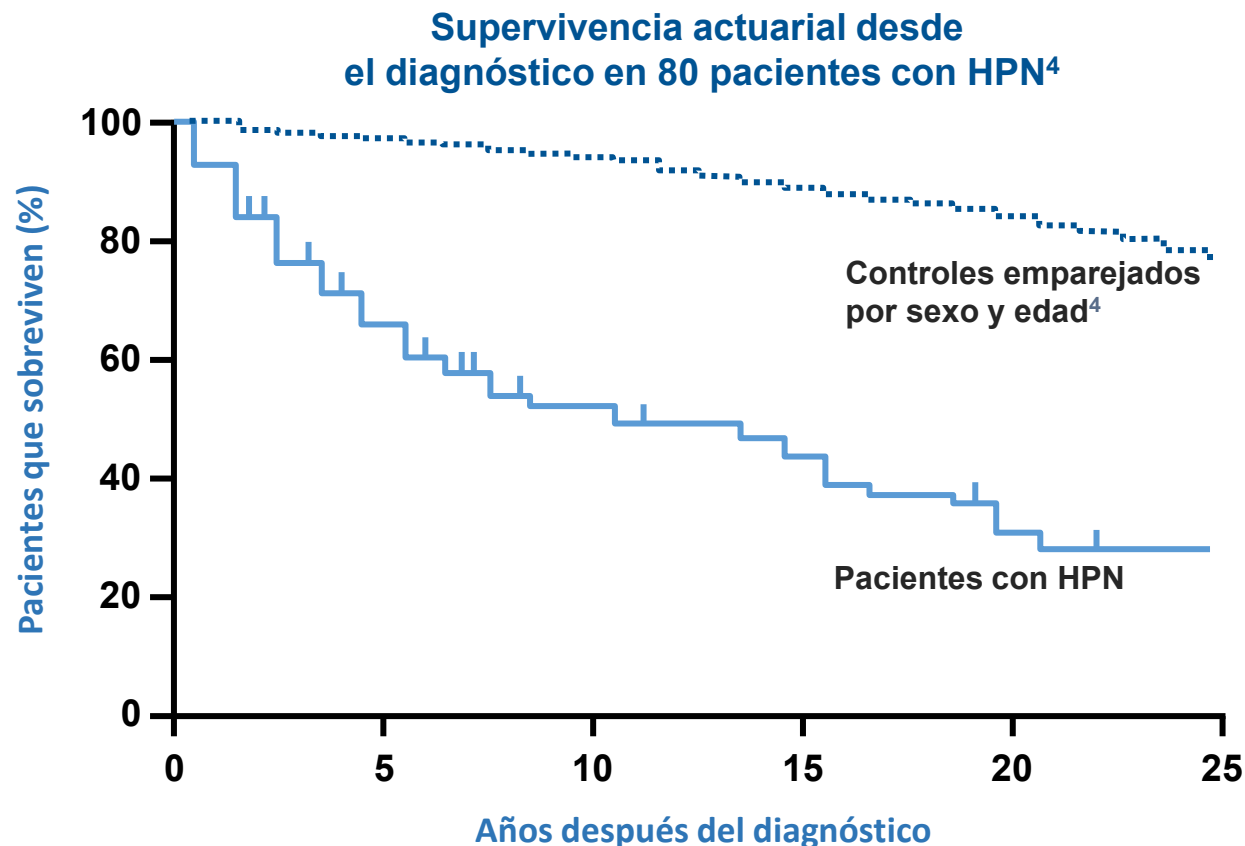


La disnea en la HPN podría estar relacionada con la hipertensión pulmonar

- La disnea es un síntoma clínico destacado de la hipertensión pulmonar y la disfunción cardíaca¹
- La hipertensión pulmonar puede deberse a hemólisis mediada por complemento, aumento de la Hb libre y consumo de NO¹⁻³
 - El 66 % de los pacientes con HPN refiere disnea⁴
 - El 47 % de los pacientes con HPN presentan signos HTP¹
- La mejoría en la disnea se asocia a:
 - Una reducción de los niveles de LDH y el consumo de NO¹
 - Una reducción de NT-proBNP¹
 - Ningún cambio en la hemoglobina¹
- Los embolismos pulmonares en combinación con la hemólisis podrían contribuir a la hipertensión pulmonar⁵

La HPN es una enfermedad progresiva y potencialmente mortal con una mortalidad precoz

- Prevalencia: **15,9/millón**¹
- Mediana de edad en el momento del diagnóstico:
Alrededor de los 30 años^{2,3}
- **El 35 % de los pacientes con HPN fallece a los 5 años desde el diagnóstico a pesar de recibir el mejor tratamiento de soporte**⁴
- **Enfermedad progresiva:** se caracteriza por hemolisis crónica mediada por complemento²⁻⁴



Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of PNH. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258.

Las opciones de tratamiento de soporte no afectan a la progresión ni al riesgo de enfermedades concomitantes graves y de mortalidad¹

Opciones tradicionales de tratamiento de la HPN

- Transfusiones¹: riesgo de sobrecarga férrica
- Anticoagulantes¹: ineficaces en muchos pacientes
- Suplementos de eritrocitos¹: podrían expandir el clon y elevar la hemólisis
- Corticosteroides/andrógenos¹: acontecimientos adversos

El trasplante de médula ósea (TMO) se asocia a enfermedades concomitantes significativas y mortalidad^{2,3}

Aunque es el único tratamiento potencialmente curativo para la HPN, el TMO se asocia a enfermedades concomitantes significativas y mortalidad^{2,3}

- En un estudio de pacientes con HPN ($n = 23$) se observó²:
 - 50 % de casos de enfermedad de injerto contra huésped (EICH); 42 % de casos de EICH aguda³
 - 42 % de casos de mortalidad relacionada con el trasplante²
- El TMO tiene un impacto significativo en la calidad de vida después del trasplante^{4,5}

El diagnóstico precoz es esencial para mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes^{1,2}

Las directrices de la *International Clinical Cytometry Society* (ICCS, Sociedad internacional de citometría clínica) recomiendan la evaluación de las siguientes poblaciones de pacientes de mayor riesgo:^{2,3}

Anemia hemolítica
con prueba de
Coombs negativa

Hemoglobinuria

Anemia
aplásica

SMD-AR
(CRDU)

Citopenia
idiopática

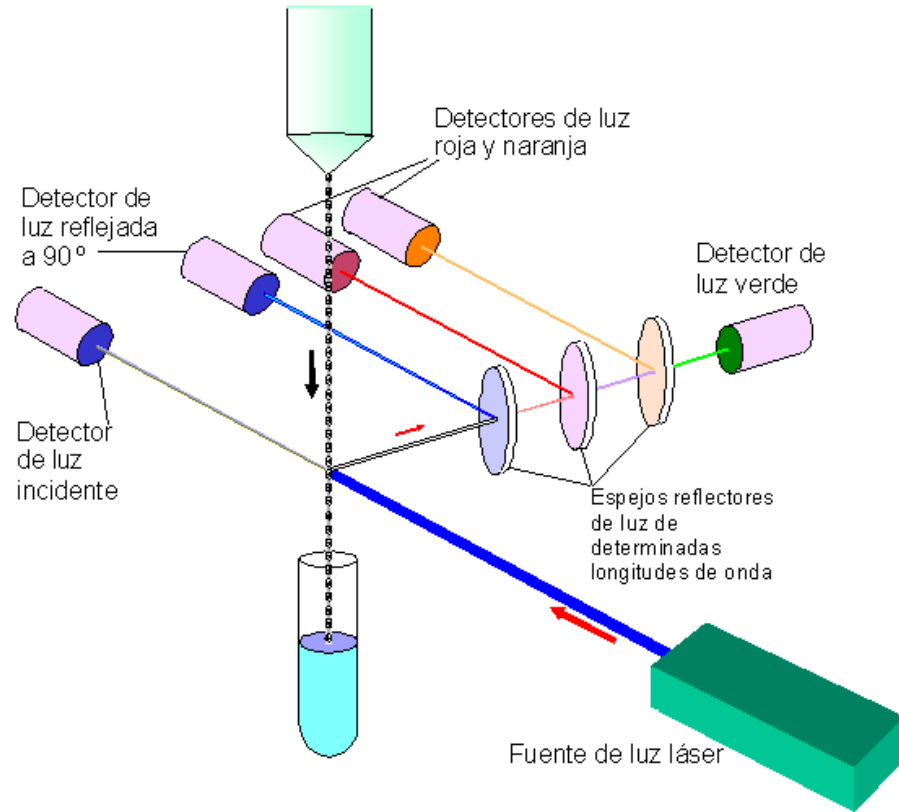
Trombosis
idiopática
(venosa o arterial)

Descartar o confirmar la HPN
mediante citometría de flujo de alta
sensibilidad y evaluación clínica

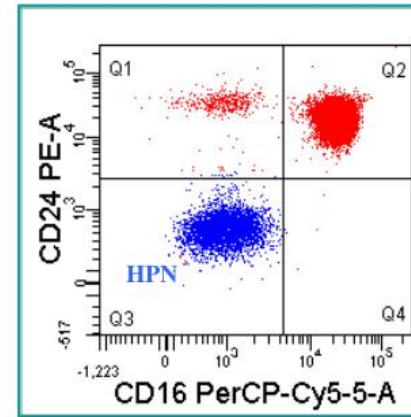
AR-SMD = anemia refractaria-síndrome mielodisplásico; CRDU, citopenia refractaria con displasia unilínea.

Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al; On behalf of the Clinical Cytometry Society. Guidelines for the diagnosis and monitoring of PNH and related disorders by flow cytometry. *Cytometry Part B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-230.

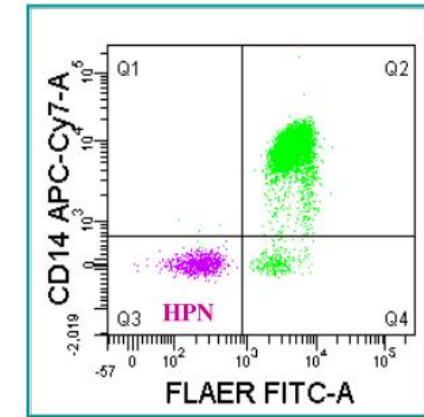
Pruebas diagnósticas habituales para la HPN



FLAER: análisis de los clones



Clon de granulocitos HPN = 8,9%



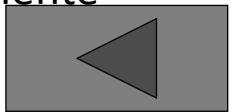
Clon de monocitos HPN = 8,1%

FLAER/ CD24 /CD16 /CD33/CD15/CD14

Cullen M. PNH Masters. October 15-17, 2008. Leeds, UK

Resumen general de HPN

- La hemolisis crónica mediada por complemento es la causa subyacente de la elevada morbi-mortalidad en la HPN
- La activación incontrolada del complemento tiene consecuencias graves:
 - La trombosis es la causa principal de muerte en la HPN¹
 - La insuficiencia renal se ha identificado como causa de la muerte en aproximadamente del 8 % al 18 % de los pacientes con HPN^{2,3}
- Una evaluación clínica exhaustiva es crucial para determinar los riesgos de los trastornos secundarios y la mortalidad precoz en sus pacientes con HPN
- Ciertas poblaciones de pacientes tienen un riesgo alto de HPN y se les deben realizar pruebas de detección periódicamente⁴
- La prueba diagnóstica de referencia para la HPN es la citometría de flujo de alta sensibilidad realizada en sangre periférica⁵
- Los síntomas habituales de la HPN afectan a la calidad de vida y podrían asociarse a consecuencias potencialmente mortales





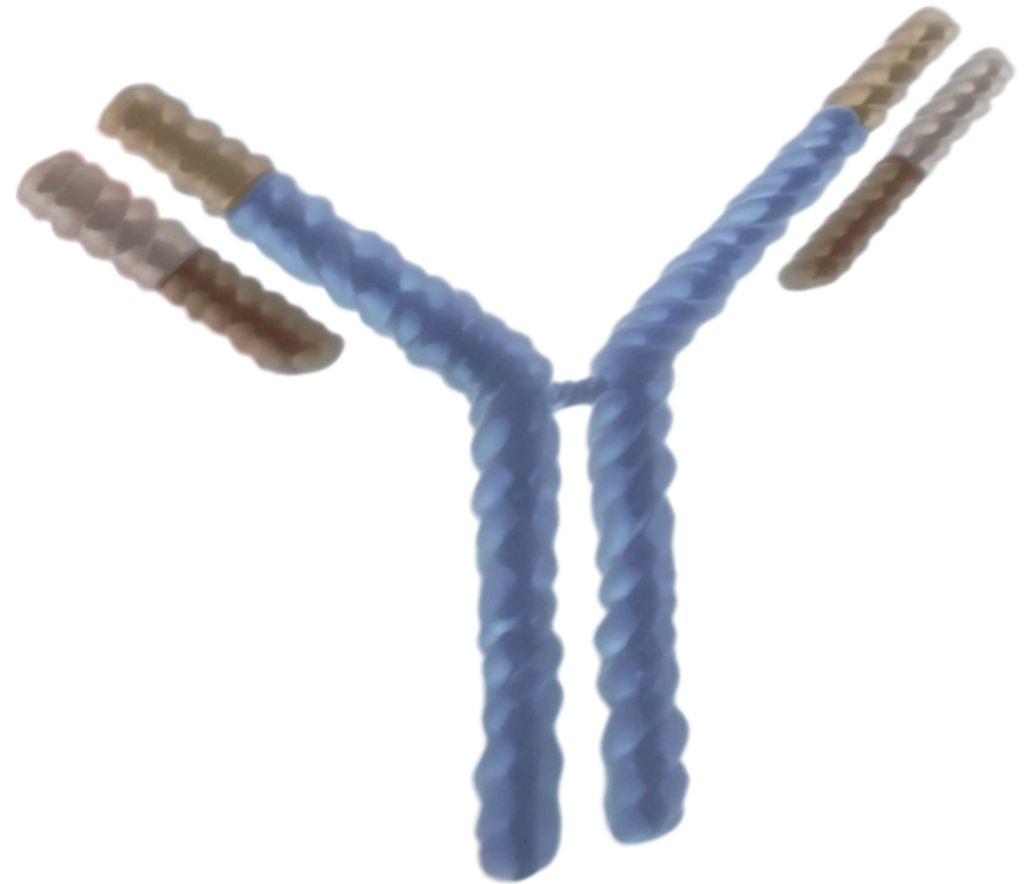


Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración. 3

Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 900 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

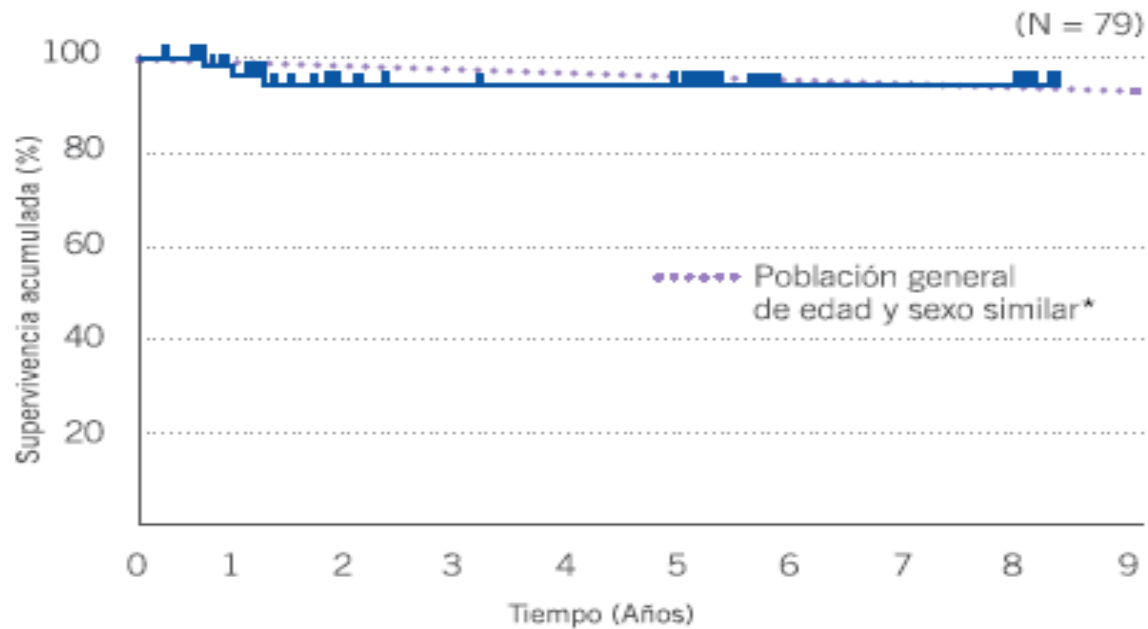
Soliris es un anticuerpo contra C5 que bloquea la hemólisis mediada por complemento

- Soliris se une con alta afinidad a C5^{1,2}
- Complemento terminal: se bloquea la formación de C5a y C5b-9^{1,2}
- Las funciones proximales del complemento se mantienen intactas^{1,2}
 - Anafilotoxina débil^{2,4}
 - Eliminación de inmunocomplejos²
 - Oponización microbiana²

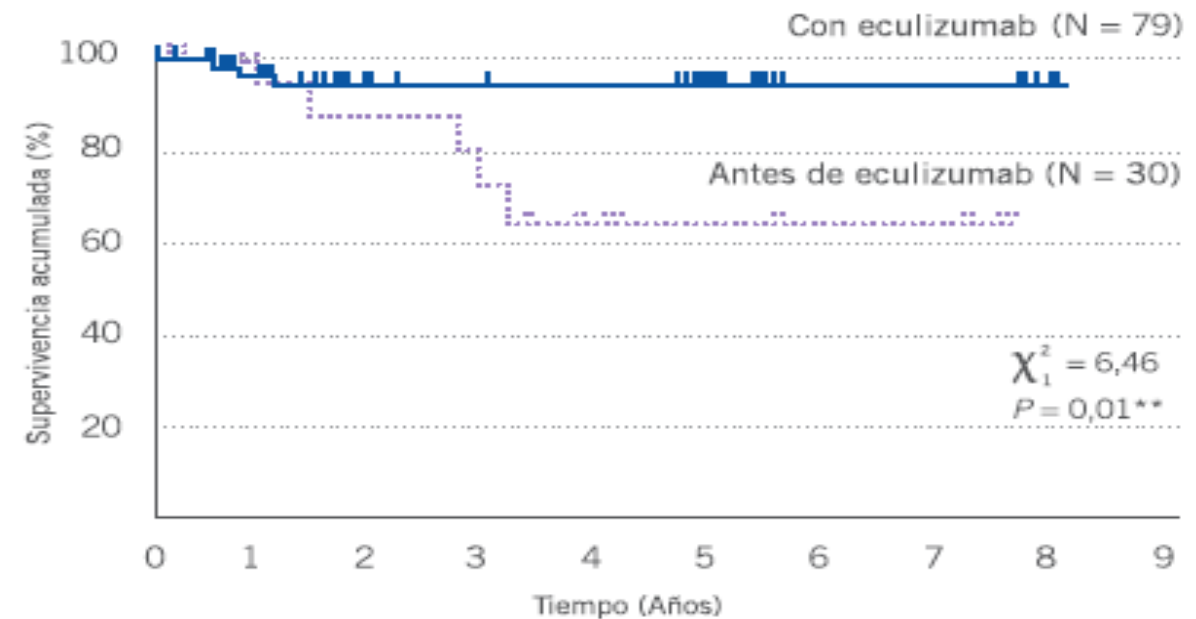


Soliris modifica drásticamente la historia natural de la HPN y mejora la supervivencia de los pacientes

Supervivencia global con eculizumab comparada con población general de edad y sexo similares:¹



Supervivencia global de los pacientes antes y después de recibir eculizumab:¹



Referencias



Expectativas del tratamiento con Soliris

Una gran variedad de pacientes con HPN en ensayos clínicos mostró un beneficio con el tratamiento con Soliris^{1,2}

En 1 semana

- Reducción de la hemólisis (medida por LDH)¹
- Reducción de la fatiga¹

Entre 2 y 3 semanas

- Mejoría de la calidad de vida^{1,2}
- Mejoría de la disnea³

Entre 2 y 6 meses

- Reducción de las transfusiones¹
- Estabilización de los niveles de hemoglobina¹
- Mejoría o mantenimiento de la función renal⁴

> 6 meses

- Mejoría continua de la calidad de vida^{1,2}
- Se alcanzó la máxima concentración de eritrocitos⁵
- Mantenim. de los niveles de LDH en el LSN⁶
- Mejoría continua de la fatiga²
- Reducción continua de las transfusiones²
- Estabilización continua de los niveles de hemólisis^{1,2}

A los 36 meses

- Reducción continua de la hemólisis (medida por LDH)⁷
- Supervivencia estimada del 97,6 %⁷
- Se mantiene la reducción de ET⁷
- Mejoría continua de la NC en algunos pacientes⁷
- Los acontecimientos adversos habituales tuvieron una intensidad leve o moderada^{7,8}

Entre 36 meses y 10 años

- Eficacia sostenida y bien tolerada; mayor supervivencia^{7,9}

Reducción de la tasa de episodios de trombosis⁷

Referencias



SOLIRIS[®]
(eculizumab)

Resumen de la eficacia clínica de Soliris en pacientes con HPN¹⁻⁵

- La tasa de supervivencia a los 10 años de los pacientes con HPN tratados con Soliris mejoró significativamente en un estudio de cohortes, observacional y multicéntrico¹
- Los pacientes tratados con Soliris mantuvieron una reducción del 86 % de la hemólisis, determinada por LDH, durante un periodo de tratamiento de más de 36 meses²
- El tratamiento con Soliris redujo los episodios trombóticos en un 92 %³
- El 93 % de los pacientes tratados con Soliris experimentó una mejoría o estabilización de la NC²
- Los pacientes tratados con Soliris comunicaron una mejoría significativa de los signos de hipertensión pulmonar y disnea^{4,5}
- El 82 % de los pacientes tratados con Soliris no necesitó más transfusiones a los 36 meses²
- El tratamiento con Soliris produjo mejorías clínicamente significativas de la calidad de vida, incluida una reducción de la fatiga y el dolor⁶