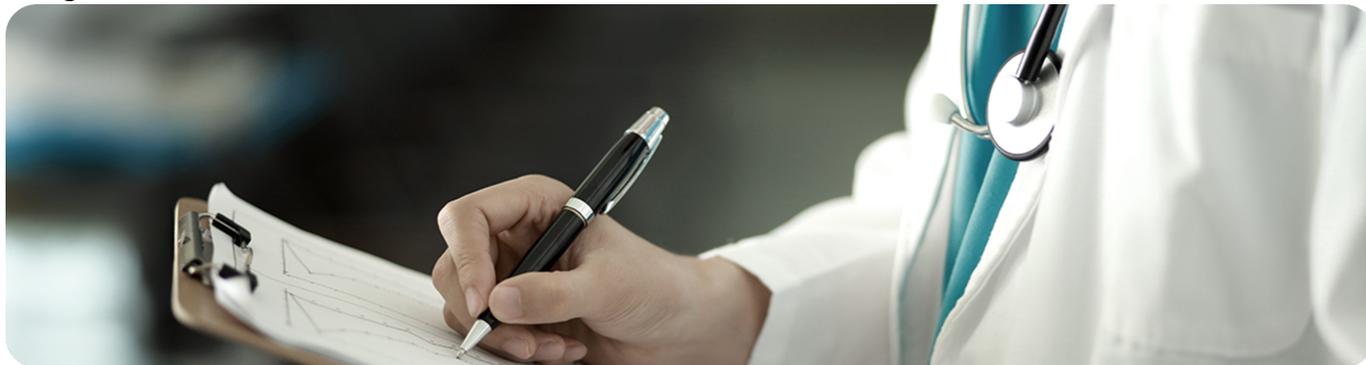


Entendiendo la HPN
Image



Entendiendo la HPN



- Etiología y Clínica
- Mecanismo de acción



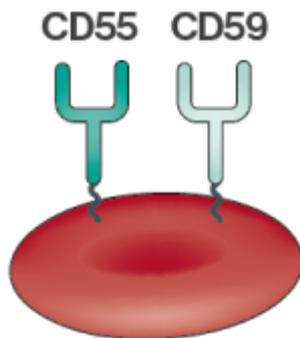
La HPN se caracteriza por hemólisis, trombosis y fallo de la médula ósea^{1,2}

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una **enfermedad rara hematológica**, originada por la mutación o mutaciones del gen PIG-A, localizado en el brazo corto del cromosoma X^{3,4}.

Como consecuencia de dicha mutación, no se sintetizan o se sintetizan en menor cantidad dos proteínas en la superficie del glóbulo rojo, lo que provoca que el sistema del complemento pueda atacar a estas células, causando **hemólisis y, en consecuencia, las manifestaciones y síntomas de la enfermedad³**.

Glóbulo rojo normal

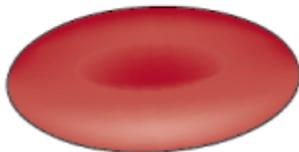
Image



Los glóbulos rojos normales están protegidos del ataque del complemento⁵.

Glóbulo rojo HPN

Image



Los glóbulos rojos HPN son susceptibles del ataque del complemento lo que da lugar a la hemólisis y las manifestaciones clínicas⁵.

Image



En la HPN pueden producirse dos tipos de hemólisis: la hemólisis intravascular (HIV), que tiene lugar en el interior de los vasos sanguíneos; y la hemólisis extravascular (HEV), que puede darse en el hígado y en el bazo de pacientes tratados con inhibidores de C5^{6,7}.

Image



La **hemólisis intravascular** se produce cuando el sistema del complemento se activa (al detectar glóbulos rojos HPN), lo que causa la formación descontrolada de un complejo de ataque a la membrana (MAC) y la hemólisis de los glóbulos rojos HPN⁷.

Image



La **hemólisis extravascular** puede ocurrir cuando se bloquea la hemólisis intravascular. En este caso, los glóbulos rojos HPN son “marcados” por fragmentos de C3 del sistema del complemento en su superficie, y esto les permite que puedan ser destruidos por los macrófagos en el hígado y el bazo⁷.

Image

Los pacientes con HPN pueden presentar una gran variedad de síntomas⁷

La hemoglobinuria paroxística nocturna se produce por una **activación crónica e incontrolada del sistema del complemento**, que puede dar lugar a una **presentación clínica heterogénea**.

Se caracteriza por presentar hemólisis, fallo medular y trombosis. La trombosis es la causa más común de mortalidad en los pacientes con HPN. Sin embargo, **síntomas reportados de forma frecuente** como la fatiga, la anemia y la enfermedad renal crónica impactan de forma significativa en la morbilidad y están asociados con una mortalidad temprana⁶⁻⁹.

Image

Síntomas que pueden afectar a la vida diaria:

Anemia hemolítica (Hb < 12 g/dL)

La anemia puede ser el resultado de una combinación de hemólisis y de fallo medular. Los pacientes tienen una mediana de Hb de 9,8 g/dL⁶⁻⁸.

81% de los pacientes presenta fatiga*^{1,8}

La fatiga es reconocida como el síntoma más incapacitante de la enfermedad y se asocia con mortalidad temprana^{1,10,11}.

45% de los pacientes presenta hemoglobinuria⁹.

Distonía del músculo liso

Se puede presentar **disfagia (17%)**, **dolor abdominal (35%)**, **disfunción eréctil (24%)** y **dolor de espalda**^{*8,12}.



Complicaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente:

29-44% de los pacientes

tienen ≥ 1 evento tromboembólico durante el curso de su enfermedad¹³.

65% de los pacientes

presentan **daño renal**, que se asocia con una mortalidad temprana^{**14}.

50% de los pacientes

presentan hipertensión pulmonar¹⁵

Image

*Registro prospectivo, multicéntrico, global, observacional que incluye pacientes de cualquier edad diagnosticados con HPN clínica y/o HPN clonal detectable (definido como una población de granulocitos y/o eritrocitos deficientes en GPI de $\geq 0,01\%$). Una alta proporción de pacientes tenía historial de síntomas relacionados con la HPN reportados por el médico al inicio del estudio, incluyendo: fatiga (80,9% [2.684/3.318]), hemoglobinuria (40,5% [1.492/3.313]), dolor abdominal (35,2% [1.167/3.314]), disfagia (16,5% [547/3.311]), y disfunción eréctil (24,2% [344/1.422 hombres]).

**Un estudio reportó que hasta un 65% de los pacientes con HPN presentaba enfermedad renal crónica (estadio 1-5).

GPI: glicosilfosfatidilinositol; **Hb:** hemoglobina; **HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna; **MAC:** complejo de ataque a membrana; **PIG-A:** fosfatidil glicano grupo A.

Referencias

1. DIngli D, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey Ann Hematol. 2022 Feb;101(2):251-263.
2. Cançado RD, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hematol Transfus Cell Ther. 2021 Jul-Sep;43(3):341-348.
3. Bravo-Pérez C, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Biology and Treatment. Medicina (Kaunas). 2023 Sep 6;59(9):1612.
4. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso Español para el Diagnóstico y el Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. [Internet] Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones/guia-clinica-en-hpn> Último acceso: diciembre 2024.
5. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. Biologics. 2008 Jun;2(2):205-222.
6. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014 Oct

- 30;124(18):2804-11.
7. Hill A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 18;3:17028.
 8. Schrezenmeier H, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020 Jul;99(7):1505-1514.
 9. Hillmen P, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013 Jul;162(1):62-73.
 10. Young NS, et al. The management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: recent advances in diagnosis and treatment and new hope for patients. Semin Hematol. 2009 Jan;46(1 Suppl 1):S1-S16.
 11. Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014 May;99(5):922-9.
 12. Hill A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 18;3:17028.
 13. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013 Jun 20;121(25):4985-96; quiz 5105.
 14. Choi H, Yim H, Lee M-J. Hemosiderin induced acute kidney injury requiring hemodialysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A case report. Medicine (Baltimore). 2023 Oct 6;102(40):e35412.
 15. Haw A, Palevsky HI. Pulmonary hypertension in chronic hemolytic anemias: Pathophysiology and treatment. Respir Med. 2018 Apr;137:191-200.

Mecanismo de acción

El **sistema del complemento** es un componente esencial de la **inmunidad innata**, implicado en la eliminación de patógenos y en la homeostasia^{1,2}.

Existen **3 vías de activación del complemento**¹:

- La vía clásica.
- La vía de las lectinas.
- La vía alternativa

Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

VIDEO

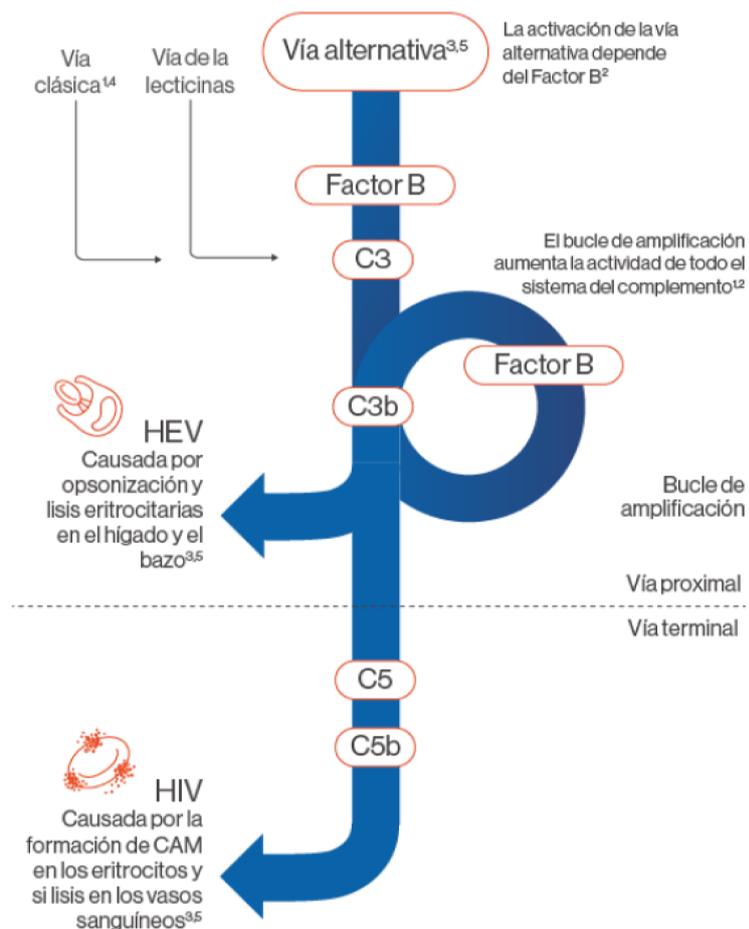
Image

La desregulación detrás de la enfermedad

En la HPN, una deficiencia en las proteínas de la superficie de los glóbulos rojos, CD55 y CD59, reguladoras de la actividad del complemento hace que estos sean

vulnerables a la acción lítica del complemento³.

Image



Complemento proximal

El factor B, el factor D y C3 son componentes del sistema proximal del complemento, necesarios para la regeneración de la **C3-convertasa** en un bucle de amplificación^{1,6,7}.

La inhibición de estos componentes evita la formación y la actividad de la C3-convertasa, y se ha demostrado que permite controlar la HIV sin causar HEV^{1,6,7}.

Complemento terminal

En la vía terminal del complemento, C5 desencadena el complejo de ataque a la membrana (MAC), que resulta en HIV. Con la inhibición de C5 se reduce la HIV, aunque esto puede causar HEV^{6,7}.

Creada a partir de las referencias 1-3, 5.

Controlar la HIV sin causar HEV puede proporcionar un mayor control de la hemólisis y de la HPN^{8,9}.

Image

HEV: hemólisis extravascular; **HIV:** hemólisis intravascular; **HPN:** hemoglobinuria paroxística nocturna; **MAC:** complejo de ataque a membrana.

Referencias

1. DeZern AE, *et al.* Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Complement-Mediated Hemolytic Anemia.
2. Harris C. Expanding horizons in complement drug discovery: challenges and emerging strategies. *Semin Immunopathol.* 2018 Jan;40(1):125-140.
3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2014 Oct 30;124(18):2804-11.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In *Hematology: Basic Principles and Practice* 2018;7:415-424.
5. Janeway CA, *et al.* *Immunobiology*, 5th edition. The Immune System in Health and Disease. New York: Garland Science; 2001. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/> Último acceso: diciembre 2024.
6. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *N Engl J Med.* 2022 Jul 14;387(2):160-166.
7. Hillmen P, *et al.* Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021 Mar 18;384(11):1028-1037.
8. Schubart A, *et al.* Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 Apr 16;116(16):7926-7931.

9. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. Br J Haematol. 2022 Jan;196(2):288-303.
-

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/hemoglobinuria-paroxistica-nocturna/todo-sobre-hpn/entendiendo-la-hpn>