

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO DE
HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA
NOCTURNA COMO MANEJO DE
ANEMIA APLÁSICA CON POBLACIÓN
CELULAR HEMÁTICA DEFICIENTE DE
GPI: REVISIÓN LITERARIA



Autor:

Daniela Alexandra Castro Cordoba

X semestre

Asesora interna:

Esp. Ana Lucía Oliveros Rozo

Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca

Facultad Ciencias de la Salud

Programa Bacteriología y Laboratorio Clínico

Trabajo de grado

Modalidad monografía

Bogotá D.C, Octubre 30-2020

¿El diagnóstico de HPN favorece al manejo de anemias aplásicas con población celular hemática deficiente de GPI?

Objetivos

General

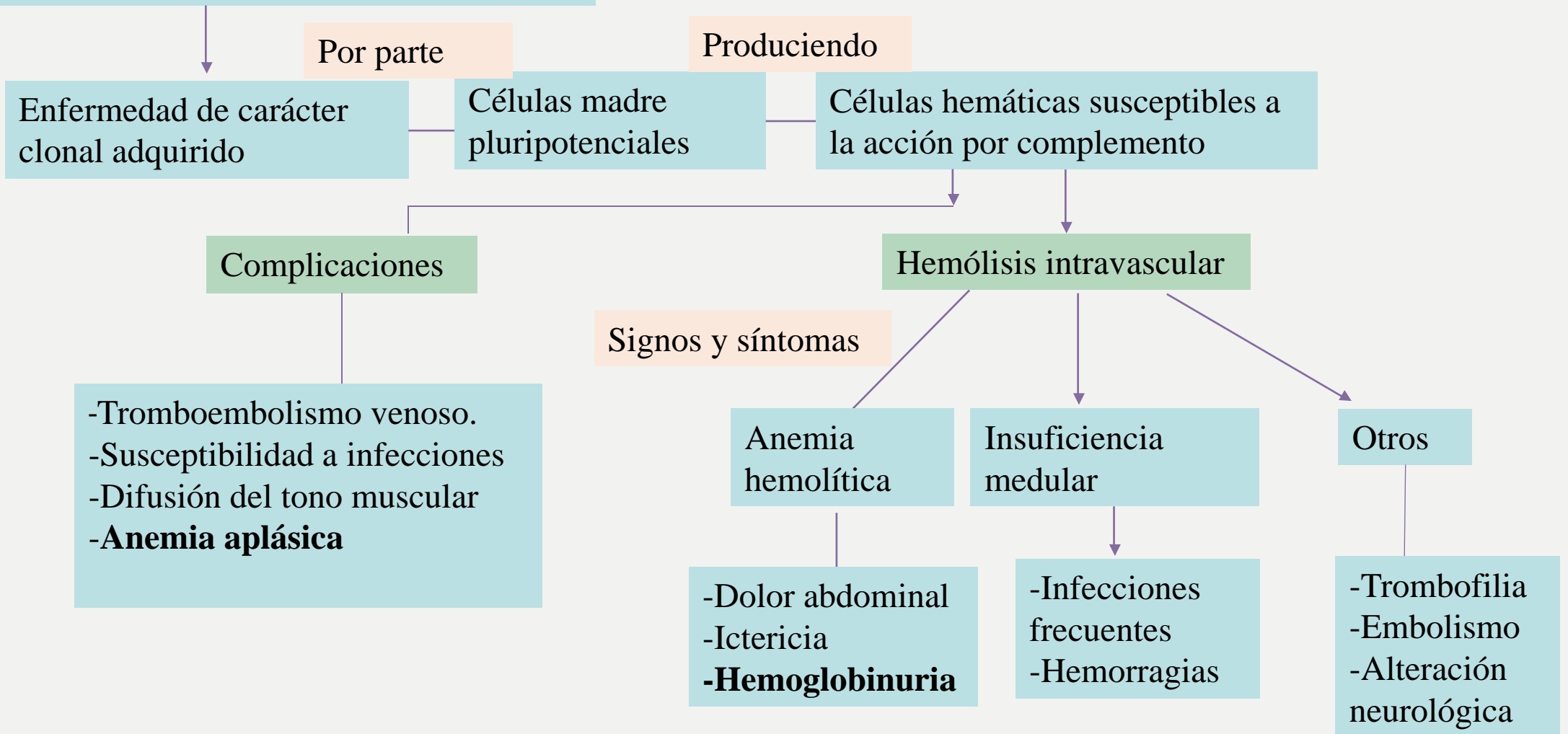
Realizar búsquedas en bases de datos sobre la importancia en el diagnóstico oportuno de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en relación a sintomatología, diagnóstico, tratamiento y complicaciones, relacionándola con el manejo de anemia aplásica con población celular hemática deficiente de GPI.

Específicos

- Recopilar información en bases de datos sobre la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, sintomatología, complicaciones, diagnóstico y tratamiento.
- Describir los principales inconvenientes para el diagnóstico oportuno de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.
- Recopilar información en bases de datos sobre anemia aplásica, sintomatología, diagnóstico y tratamiento.
- Establecer el papel que cumple el diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en una persona que presenta anemia aplásica para la respuesta óptima de un tratamiento.

Marco teórico

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



Estructura de la proteína de anclaje GPI..

Fisiopatología

Mutación somática del gen **PIG-A**

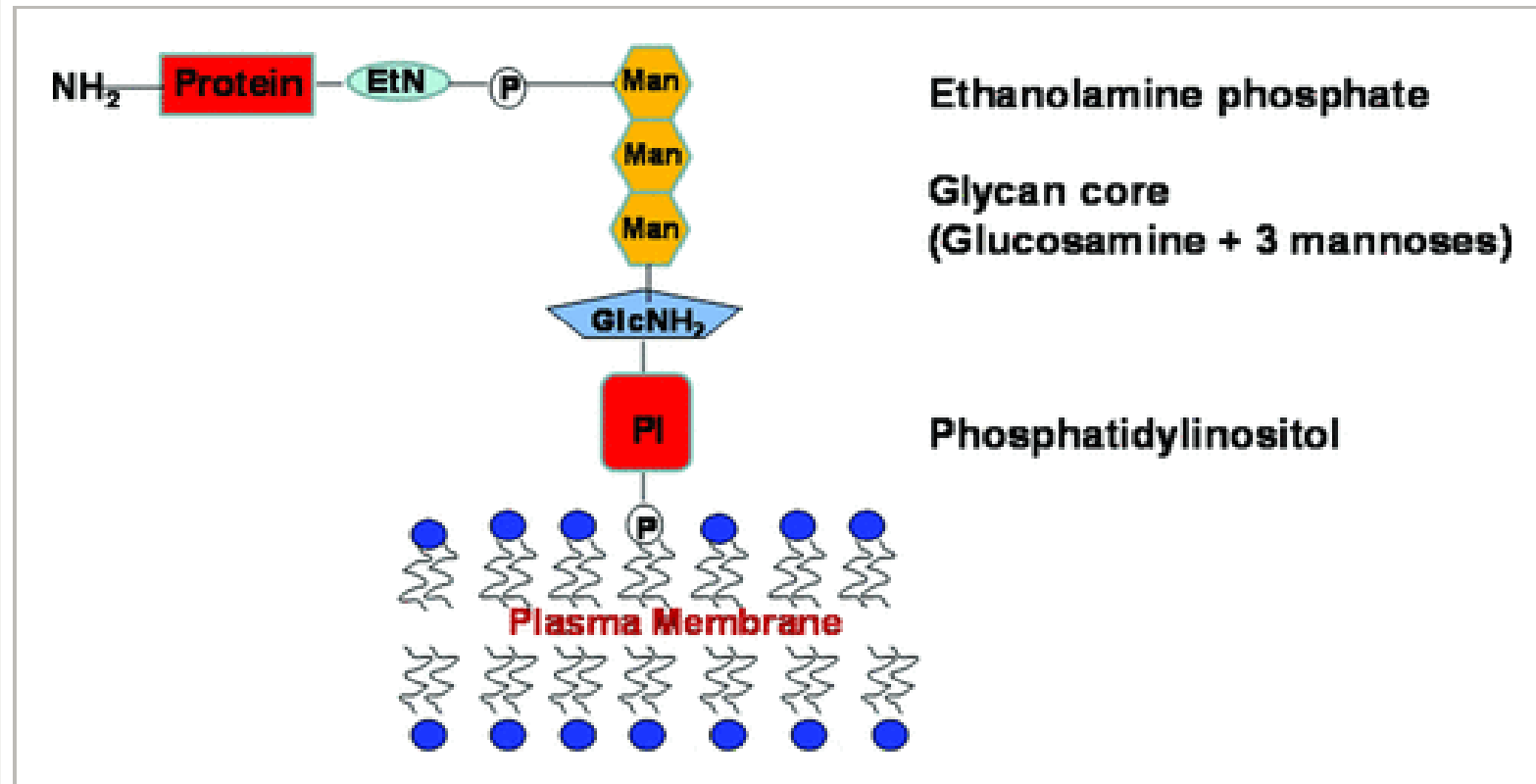
Relacionado con la biosíntesis de **GPI** (Proteína de anclaje)

Consecuencia

Deficiencia de proteínas ancladas a GPI reguladoras de complemento

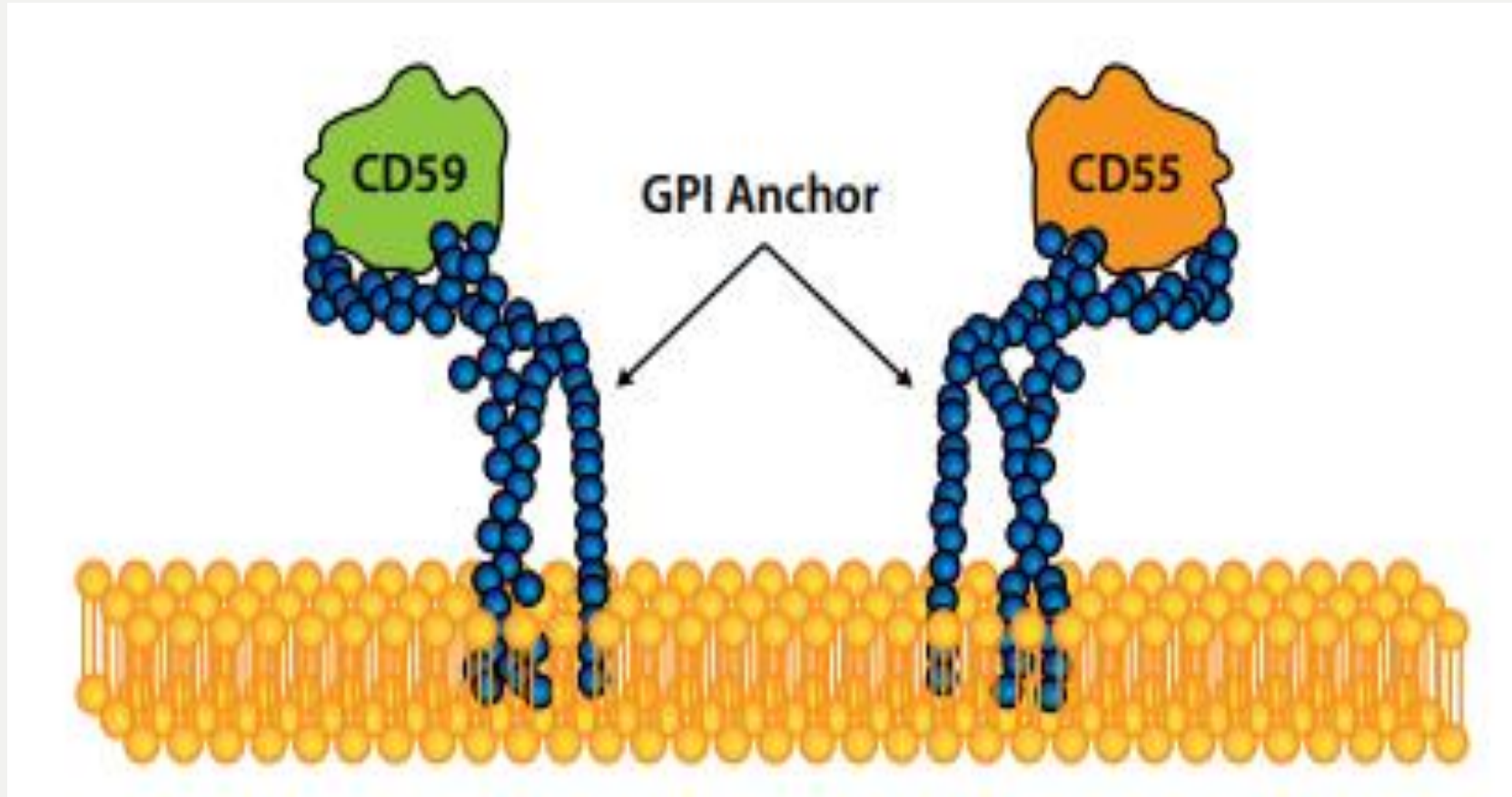
Mas de 12 proteínas dependientes de anclaje -CD55 y CD59

Ataque sistema de complemento



Fuente: Pu J., & Brodsky R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside: Clinical and translational science.[Internet] 2011 [Cited 2019 Oct 30];4(3), 219–224. Available from: doi:10.1111/j.1752-8062.2011.00262.x

Proteínas reguladoras de complemento CD55 y CD59 ancladas a GPI



Fuente: Sharma, V. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pathogenesis, Testing, and Diagnosis. Hematology and Oncology. [Internet] (2013) [Cited 25 Oct. 2019]; 11(9).

Esquema de activación de las tres vías de complemento



Fuente: Lopez M. El sistema del Complemento: un mecanismo innato de defensa. Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular [Internet]. 2010 [citado 28 Octubre 2019]. Disponible en: <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/288-el-sistema-del-complemento-un-mecanismo-innato-de-defensa>

Diagnóstico Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Manifestaciones y exámenes clínicos rutina

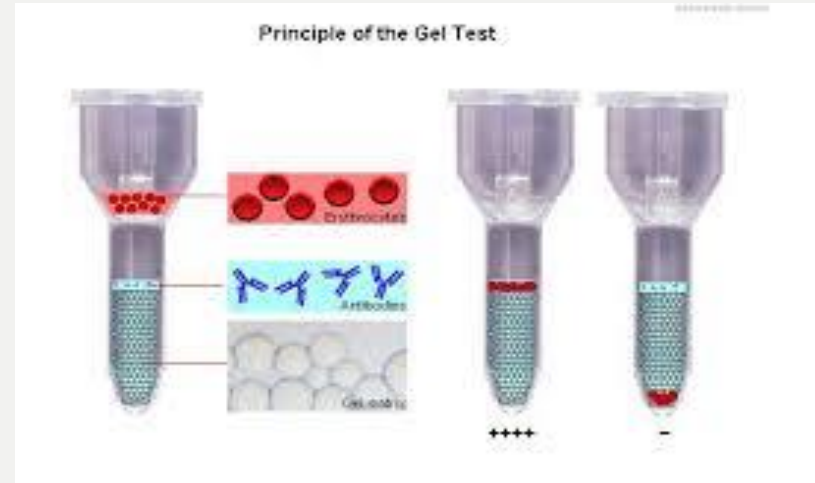
- Análisis exhaustivo de manifestaciones.
- Cuadro hemático
- Reticulocitos
- Nivel de LDH
- Bilirrubina fraccionada
- Haptoglobina
- Creatinina sérica
- Nitrógeno ureico.
- Concentración de eritropoyetina
- Test de Coombs

Pruebas basadas en complemento

- Test de Ham
- Test de Sucrosa

Tarjeta de gel sephacryl

Principio de Hemaglutinación,



Fuente: https://www.donasangre.uy/wp-content/uploads/2014/07/Microtecnica_de_Aglutinacion_en_Gel.pdf

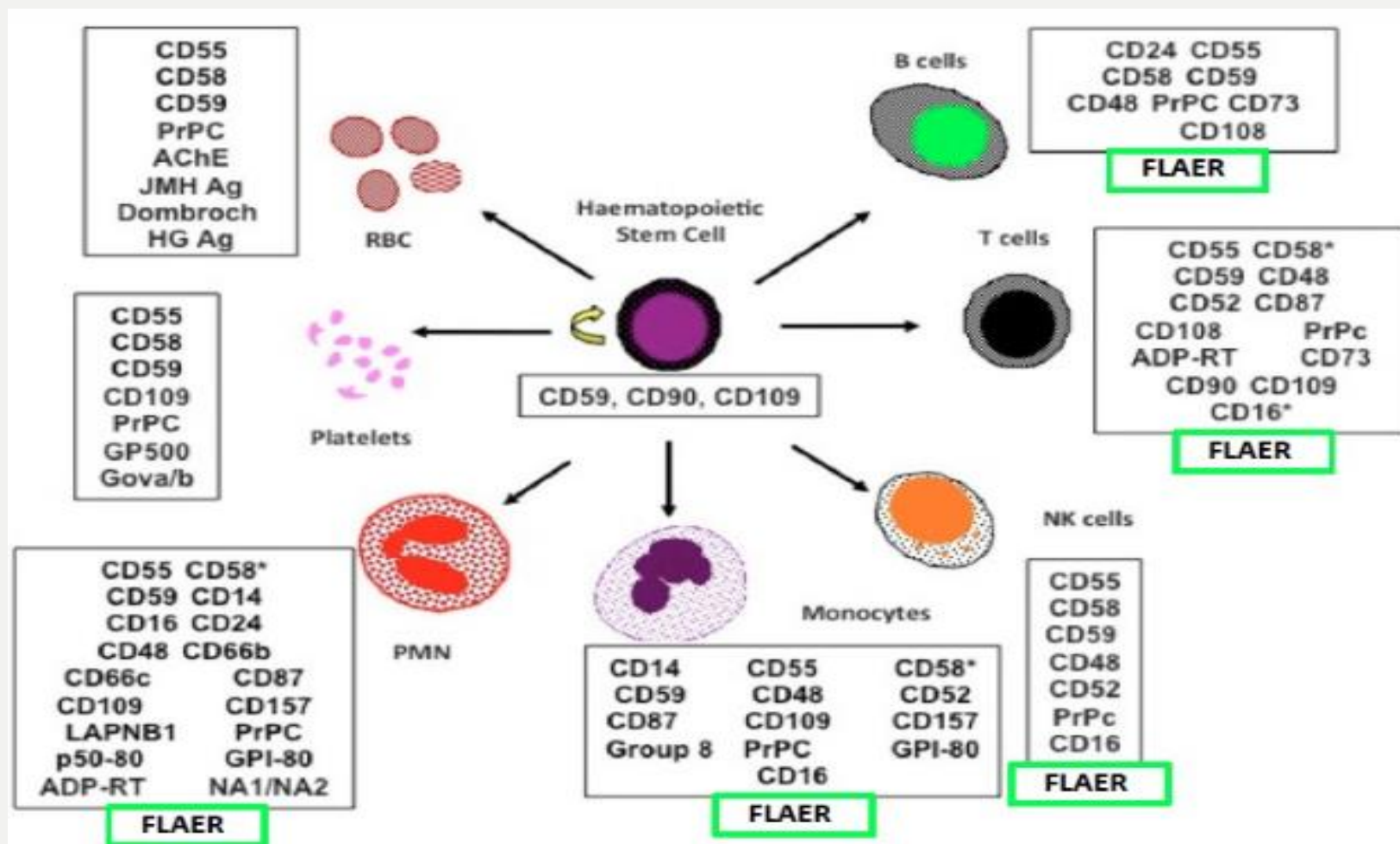
Citometría de flujo

Expresión de proteínas de superficie celular. Cuantificar y subclasificar HPN, -Uso de anticuerpos monoclonales y fluorocromos específicos y FLAER.



Prueba Gold estándar para manejo de HPN

Principales moléculas ligadas a GPI



Fuente: Brando, B., Gatti, A., & Preijers, F. Flow Cytometric Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pearls and Pitfalls - A Critical Review Article. EJIFCC, [Internet] 2019 [Cited 2020 May 3]; 30(4), 355–370. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893893/>

Tratamiento Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Manejo con inmunosupresores

- Globulina anti-timocitos. (ATG)
- Ciclosporina
- Andrógenos

Trasplante de células madre

Trasplante alogénico de células madre

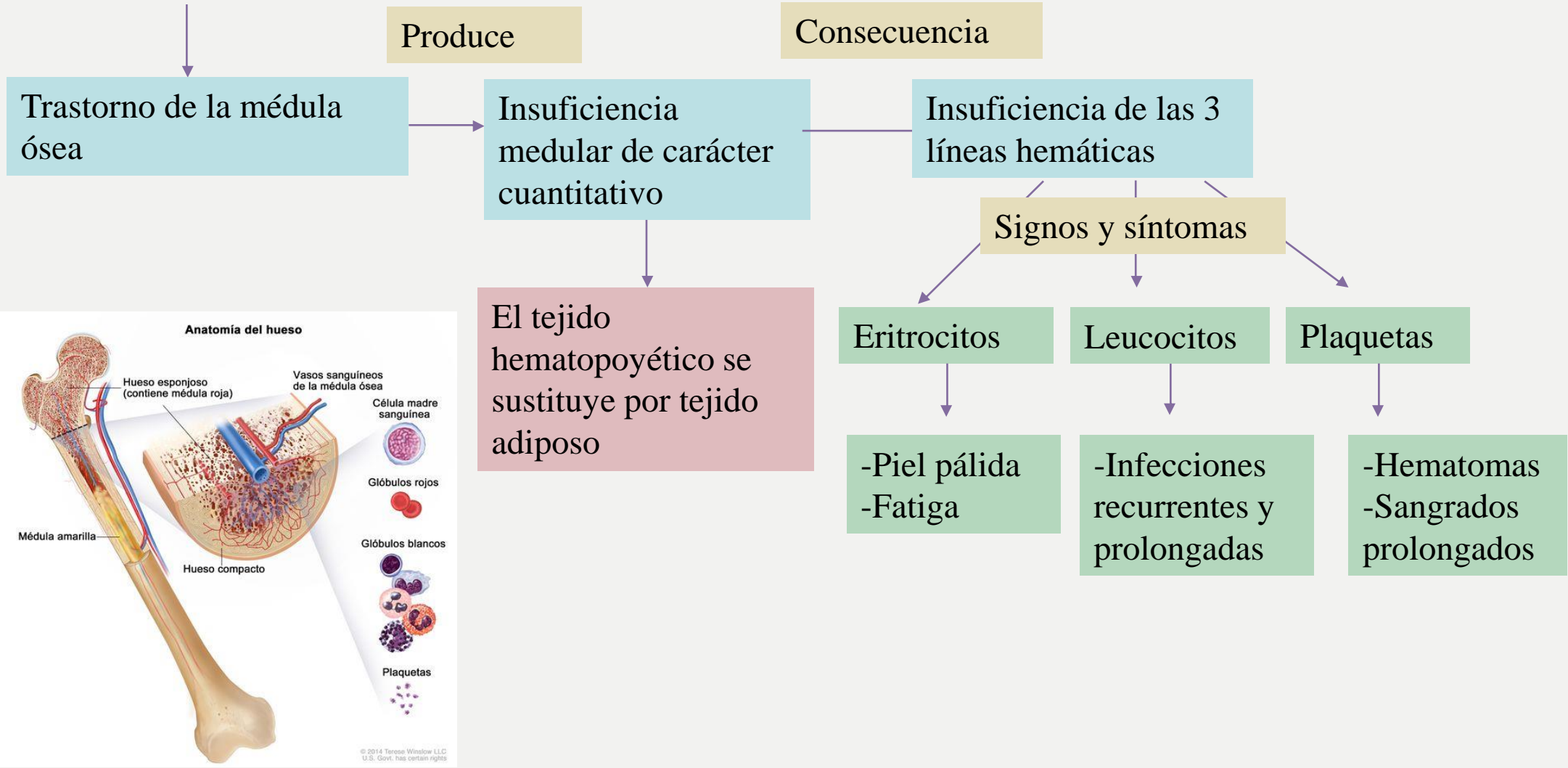
Tratamiento con Eculizumab

Ac monoclonal humanizado, bloqueando la proteína C5 de complemento



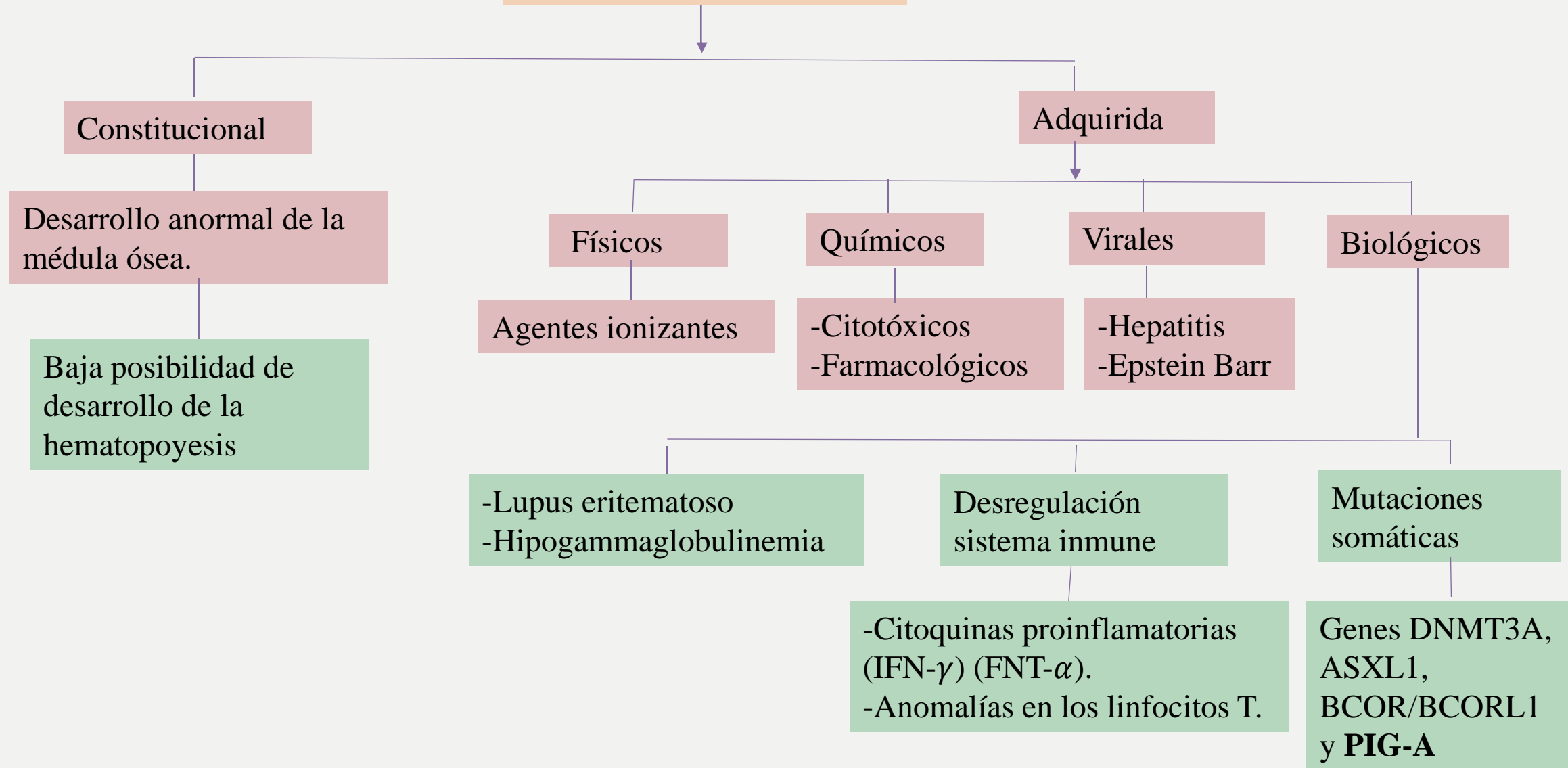
Fuente: Omnia Health , Eculizumab (Soliris); disponible en: <https://www.omnia-health.com/product/eculizumab-soliris>

Anemia aplásica



Fuente: Instituto Nacional de Cancer, médula ósea; disponible en:
<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/medula-osea>

Origen anemia aplásica



Diagnóstico anemia aplásica

Exámenes clínicos de rutina

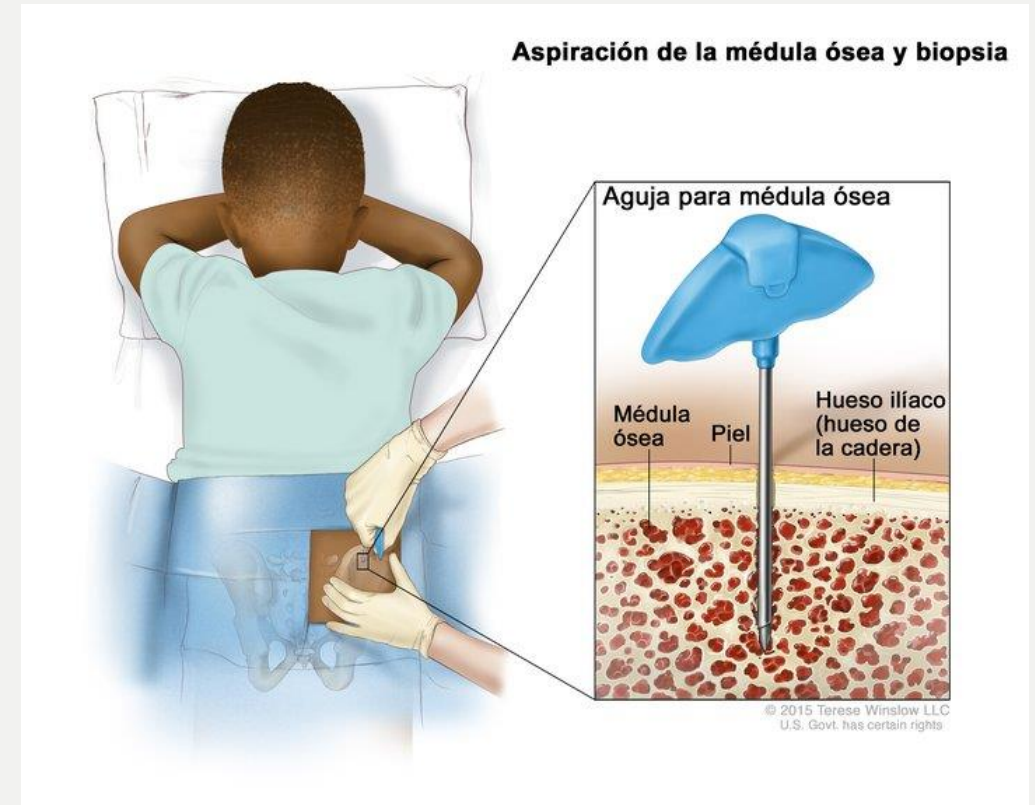
- Análisis exhaustivo de manifestaciones.
- Cuadro hemático
- Reticulocitos
- Nivel de LDH
- Bilirrubina fraccionada
- Haptoglobina
- Creatinina sérica
- Nitrógeno ureico
- Marcadores hepáticos
- Función tiroidea

Metodologías invasivas

- Punción de aspiración de médula ósea (PAMO).
- Biopsia de médula ósea



Pruebas confirmatorias



Fuente: National cancer institute. Aspiración y biopsia de médula ósea; disponible en: <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=10209>

Tratamiento anemia aplásica

Manejo de factores externos

- Antivirales
- Evitar el contacto con agentes citotóxicos

Tratamientos inmunosupresores

- Globulina anti-timocitos
- Metilprednisona
- Ciclosporina A



Trasplante de células madre

Células progenitoras en médula ósea

Anemia aplásica y Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Pacientes con anemia aplásica presentan clones compatibles con HPN 50 % por CF

Fisiopatología

Las células CD34+ en estos pacientes disminuyen la capacidad de formar CFU-Meg

La deficiencia de GPI en anemia aplásica puede ser considerado como un proceso de supervivencia

Mecanismo de las células T para dirigirse a GPI

Respuesta constante de células T a un mismo antígeno con déficit de CD1d asociado a GPI y subconjunto HLA.

Diagnóstico

Diagnóstico de déficit de GPI en pacientes con anemia aplásica

Análisis por citómetro de flujo de sangre periférica médula ósea

Tratamiento

Mejora en respuesta a tratamientos inmunosupresores en ausencia de GPI

-Tratamientos concomitantes de terapia inmunosupresora – Eculizumab, trasplante de células madre y eculizumab.

Dificultad de diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna

Dificultad en la identificación de signos y síntomas

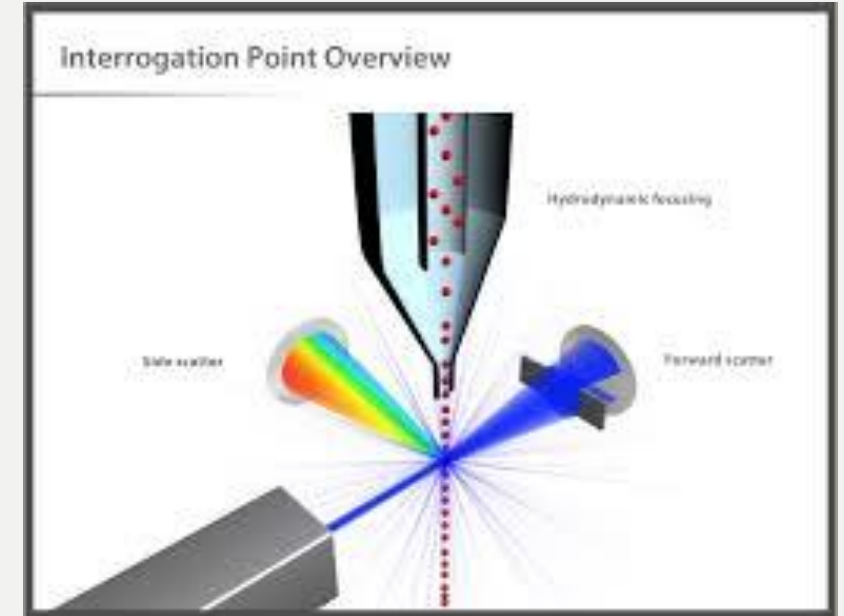
Pruebas independientes para el diagnóstico de HPN

Falta de procedimientos estandarizados

Dificultad de acceso a metodologías especializadas

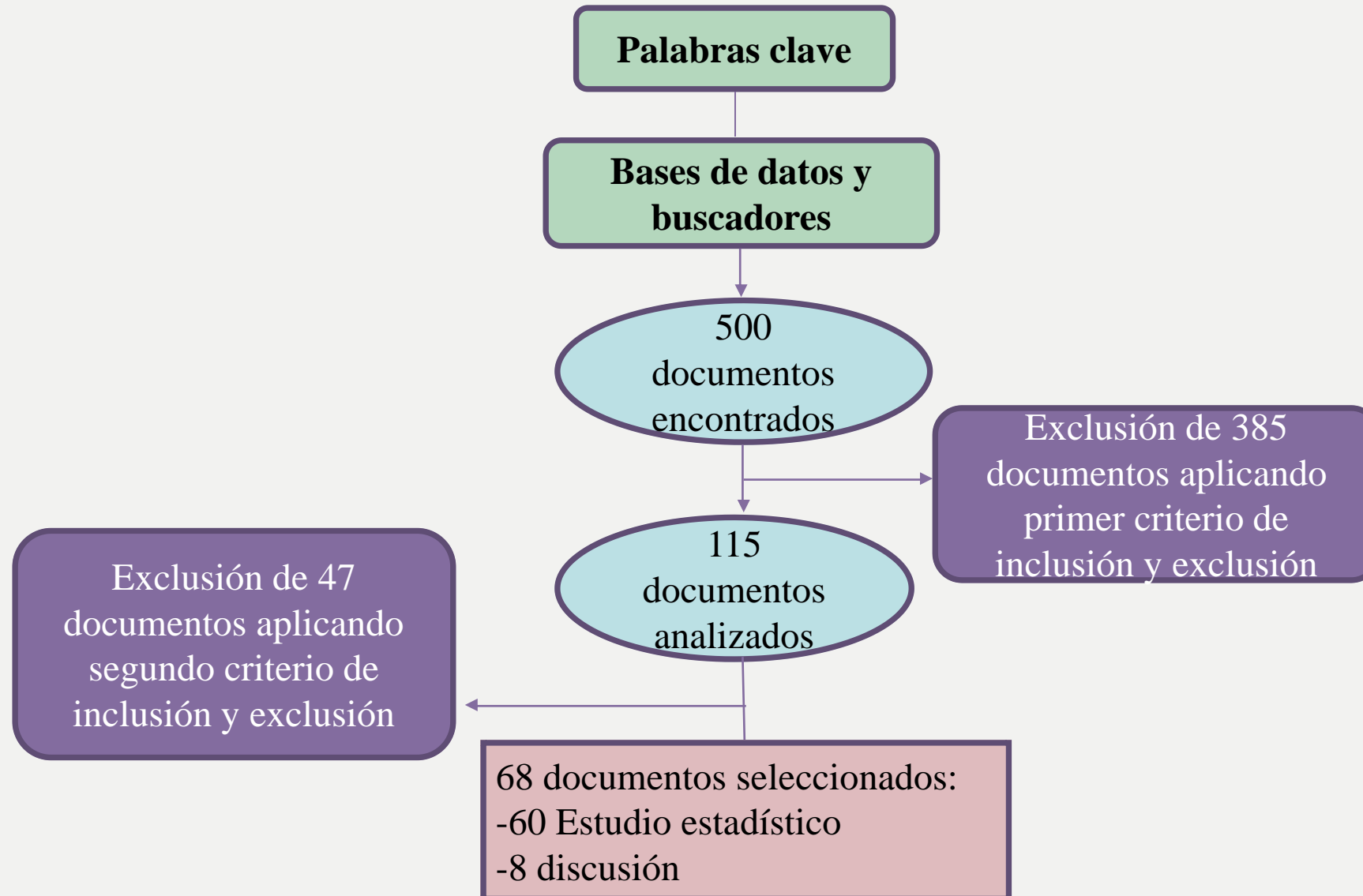
Errores en fase preanalítica

Baja especificidad en técnicas basadas en complemento



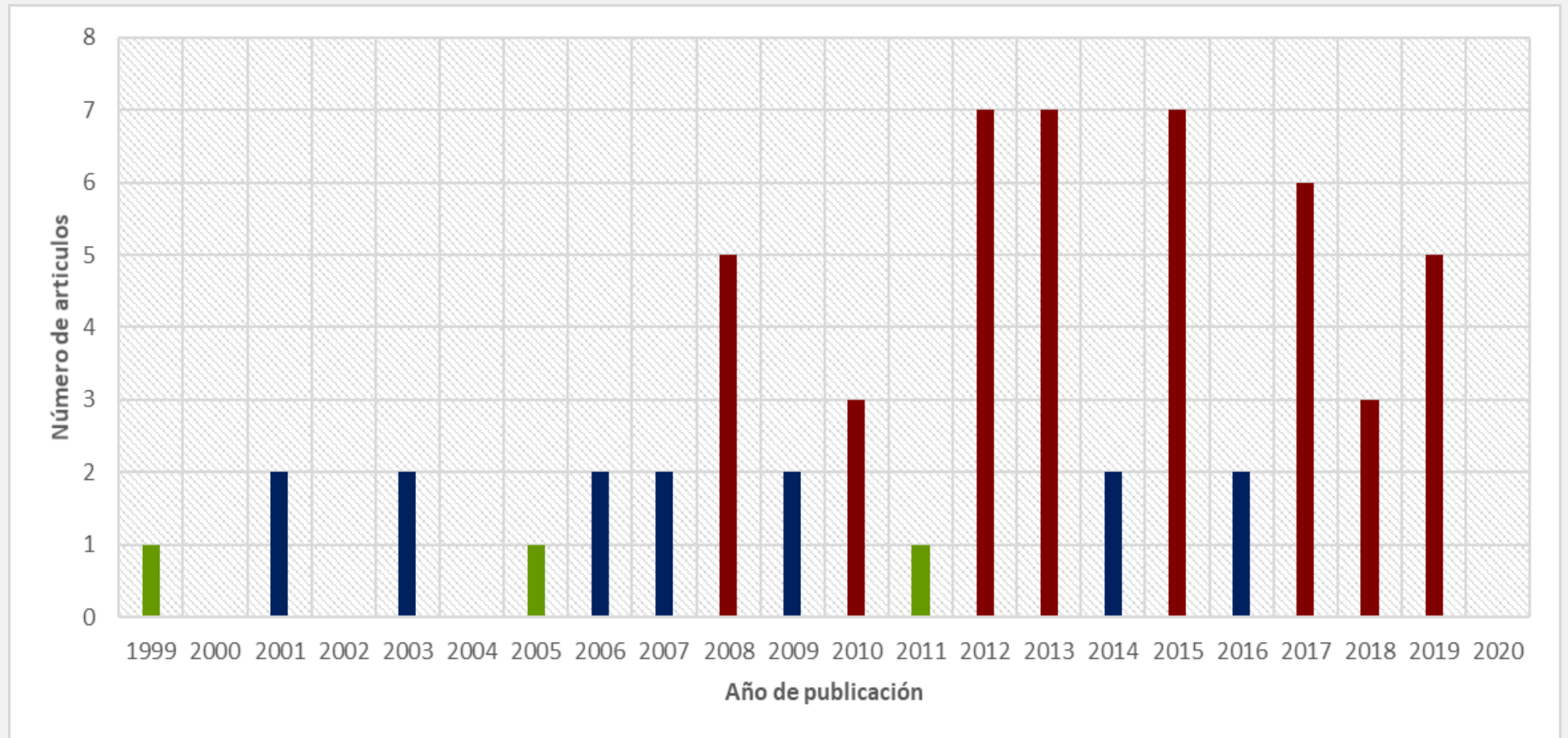
Fuente: Servicio de citometría de flujo; funcionamiento de citómetro de flujo, disponible en [:https://hnparaplejicos.sanidad.castillalamancha.es/sites/hnparaplejicos.ses.cam.castillalamancha.es/files/Biblioteca/funcionamiento_de_un_citometro_citf.pdf](https://hnparaplejicos.sanidad.castillalamancha.es/sites/hnparaplejicos.ses.cam.castillalamancha.es/files/Biblioteca/funcionamiento_de_un_citometro_citf.pdf)

Metodología

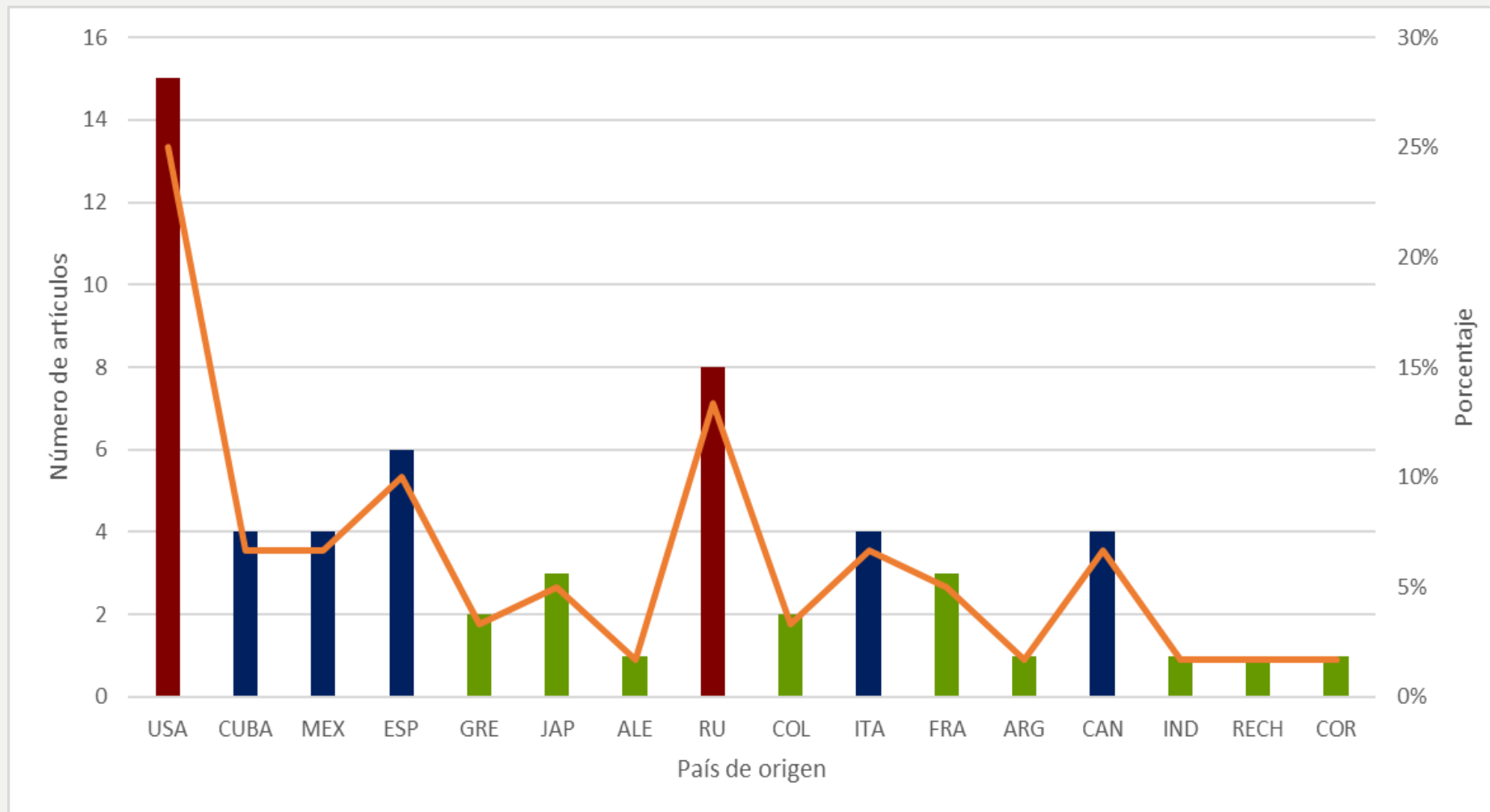


Resultados y análisis de resultados

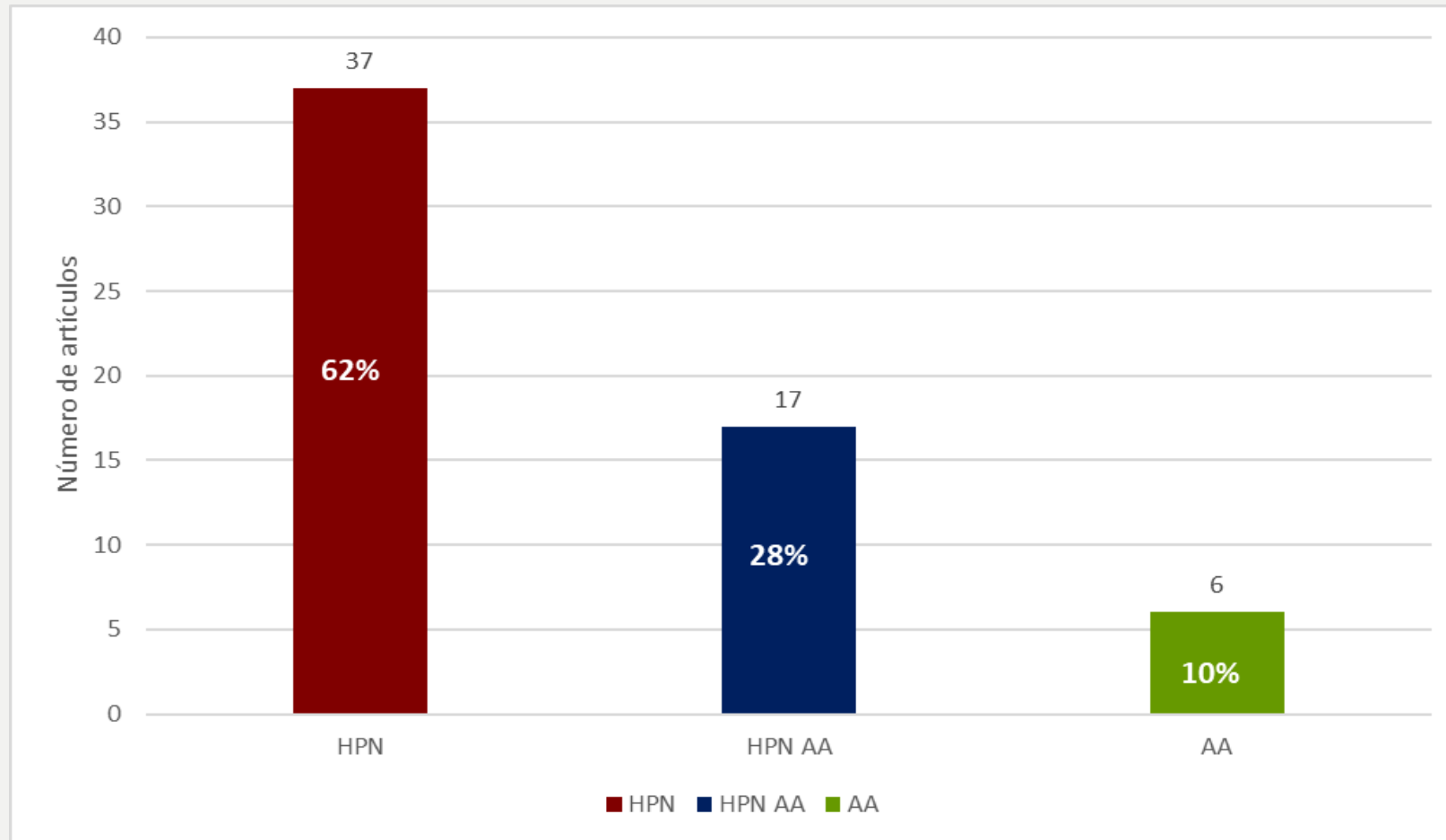
Distribución por año de bibliografía consultada



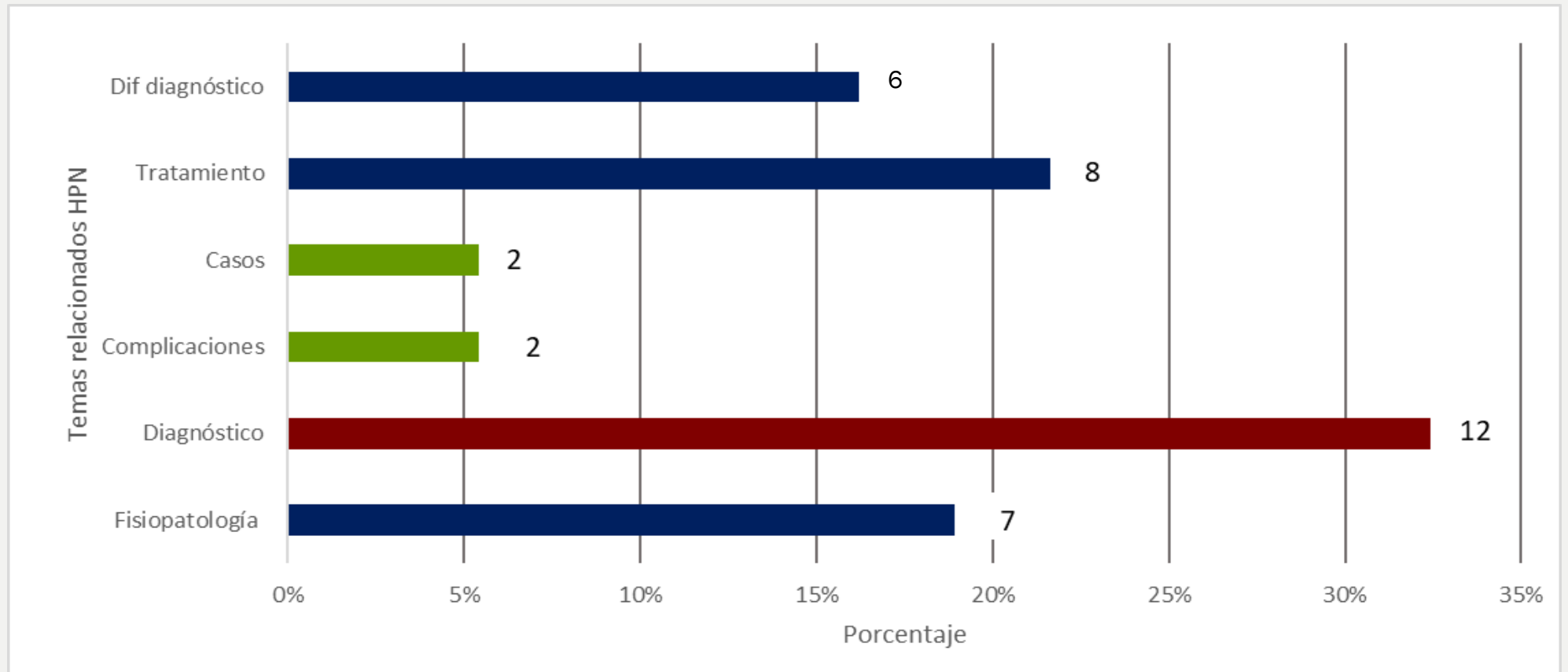
Distribución por país de origen de bibliografía consultada



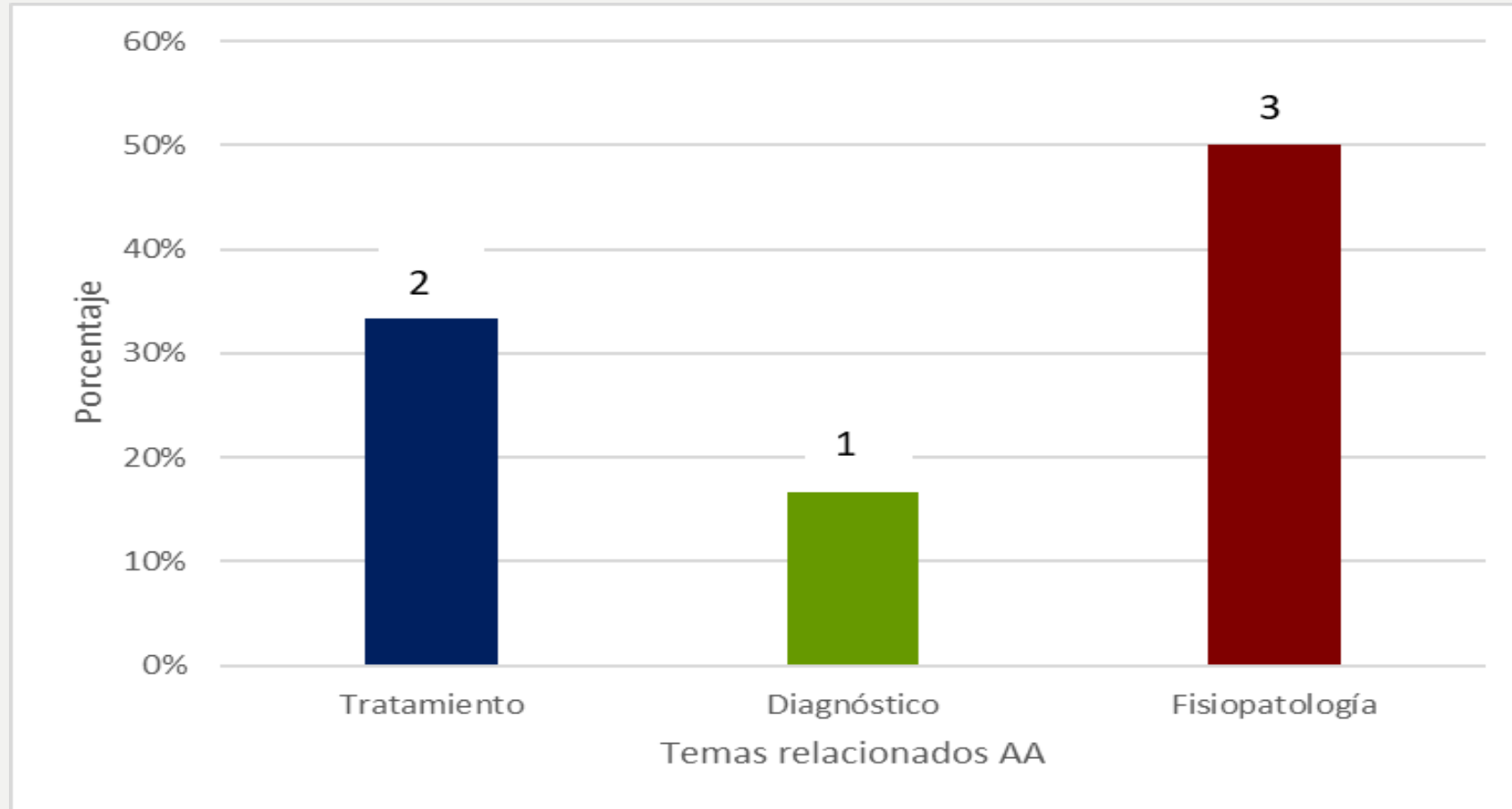
Distribución por tema consultado



Distribución por subtemas de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



Distribución por subtemas de Anemia aplásica



Distribución por subtemas de HPN y anemia aplásica

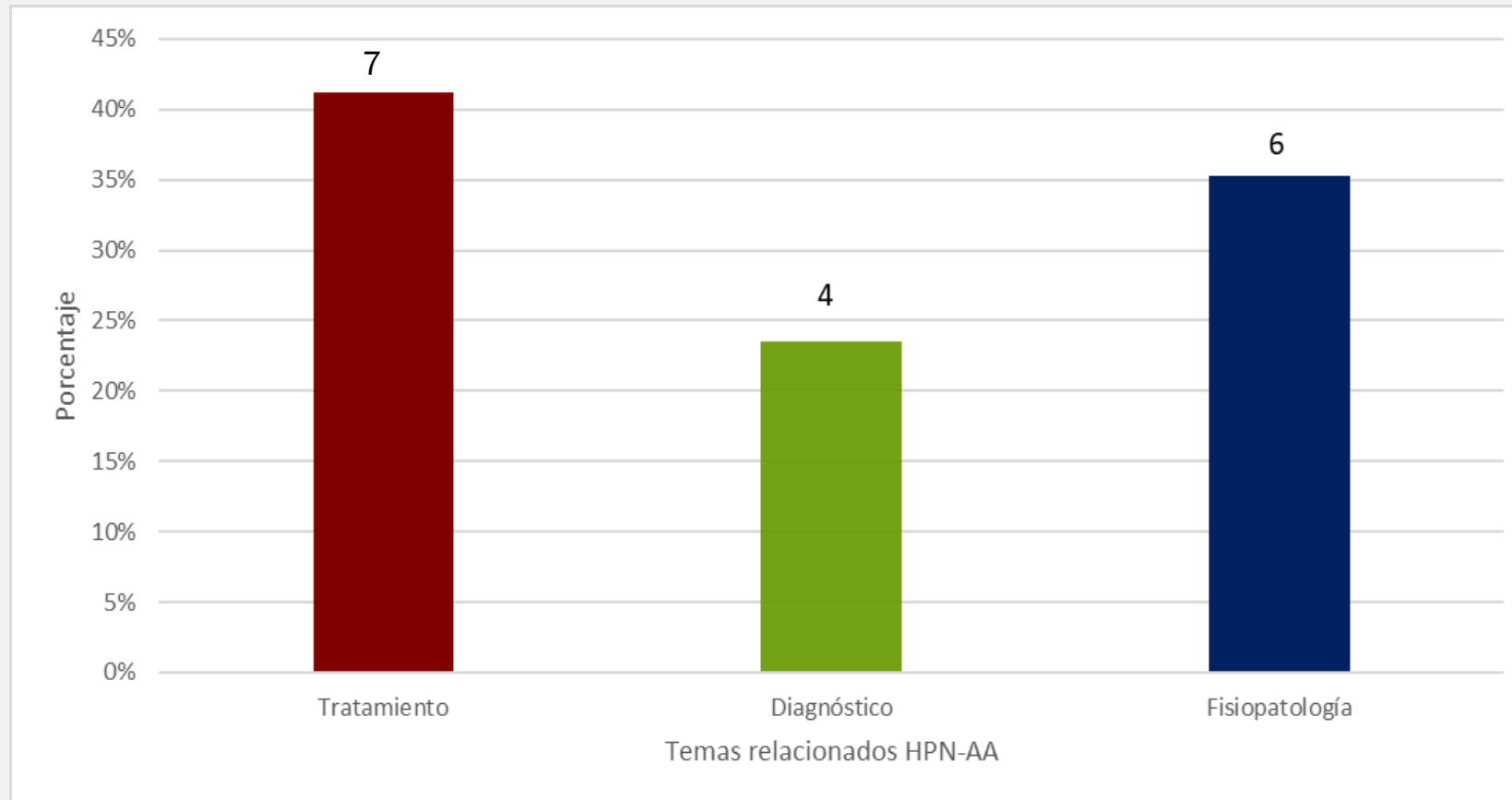


Tabla comparativa de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y anemia aplásica

	Hemoglobinuria Paroxística Nocturna	Anemia aplásica
Definición de la patología	Enfermedad de carácter clonal adquirida por parte de las células madre pluripotenciales de la médula ósea las cuales dan lugar a células hematopoyéticas susceptibles a la acción por complemento la cual genera hemólisis intravascular.	Trastorno que tiene como resultado el fallo de la hematopoyesis, caracterizada por una insuficiencia medular de carácter cuantitativo que influye en la disminución del tejido hematopoyético en médula ósea y se sustituye por tejido adiposo, dando como resultado baja producción de eritrocitos, leucocitos y trombocitos.
Fisiopatología	Relacionado con la falta de la biosíntesis de la GPI la cual permite el anclaje de proteínas reguladoras de complemento, como CD55 y CD59. La causa de esta anomalía se atribuye a una mutación somática del gen PIG-A y en consecuencia a esto el sistema de complemento ataca directamente a las células hemáticas generando lo que conocemos como hemólisis intravascular.	La anemia aplásica puede ser constitucional o adquirida. La adquirida puede ser causal de varios factores como: Físicos y químicos entre los cuales se incluye radiaciones ionizantes, agentes citotóxicos, químicos orgánicos y algunos agentes farmacológicos, por otra parte, agentes biológicos como los ataques virales están implicados en el proceso. Por otro lado, los daños provocados por el sistema inmunológico en producción de citocinas pro-inflamatorias como (IFN- γ) (FNT- α) las cuales producen el proceso de apoptosis en los progenitores hematopoyéticos, de la misma forma en las alteraciones que se presentan en los linfocitos T para generar apoptosis. Finalmente mutaciones somáticas en DNMT3A, ASXL1, BCOR/BCORL1 y PIG-A son asociados en la disminución en las líneas hematopoyéticas

Tabla comparativa de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y anemia aplásica

<p>Sintomatología y manifestaciones clínicas</p>	<p>Dolor abdominal, ictericia, hemorragias, infecciones frecuentes, hemoglobinuria, alteraciones neurológicas</p>	<p>Fatiga, piel pálida, infecciones frecuentes y prolongadas, hematomas sin causa aparente, sangrados prolongados, fiebre, mareos, dolor de cabeza</p>
<p>Métodos diagnósticos</p>	<p>Pruebas rutinarias: Recuento de reticulocitos, Hemograma con FSP , concentración de LDH, bilirrubina fraccionada, haptoglobina, hierro en suero, creatinina en suero, nitrógeno ureico, test de Coombs. Pruebas especializadas: Test de Ham, Test de sucrosa , Tarjeta de gel sephacryl , Citometría de flujo (Gold estándar)</p>	<p>Pruebas rutinarias: Recuento de reticulocitos, Hemograma con FSP, concentración de LDH, creatinina sérica, nitrógeno ureico, Haptoglobina, bilirrubina fraccionada, Haptoglobina, TSH y T4, transaminasas. Metodologías invasivas: Punción de aspiración de médula ósea, biopsia de médula ósea</p>
<p>Tratamientos</p>	<p>Manejo con inmunosupresores, trasplante de células madre hematopoyéticas, manejo con anticuerpo monoclonal Eculizumab.</p>	<p>Manejo con inmunosupresores, trasplante de células madre hematopoyéticas, uso de antivirales, disminuir exposición a agentes químicos y físicos.</p>

Discusión

En la relación de anemia aplásica con HPN, en relación a la disfunción de las células T.

Scheinberg P et al. en el año 2020, la disfunción de las células T se afecta por el HLA clase I y II.



Fuente:

<https://medium.com/@fonso149/radiograf%C3%ADa-de-la-discusi%C3%B3n-improductiva-a05a3acd5909>

La presencia de hemólisis esta relacionada con la cantidad de clones compatibles con HPN en todas las líneas hemáticas

Lian Y, et al. en el año 2019, relaciona mayor hemólisis con aumento de clones HPN en línea eritroide –granulocítica.

Relación de anemia aplásica con HPN en pacientes mayores de 30 años.

Sreedharanunni S, et al. en el año 2016 y Narita A, et al. demostraron la importancia de identificar la relación en pacientes menores de 12 años

Los clones de HPN son biomarcadores para predicción de respuesta a tratamientos inmunosupresores desde 1 a 5 años.

Kulagin, A, et al. en el año 2014, reporto casos de pacientes adultos y pediátricos tratados con terapia inmunosupresora con clones de HPN, dando tasa de respuesta de 36 meses en adultos.

Lo tratamientos concomitantes con Eculizumab e inmunosupresores se aplican en todos los pacientes que padecen la enfermedad

Pagliuca S, et al. en el año 2018, indica tratamiento concomitante en casos de no tener donante compatible, y el tratamiento inmunosupresor aplicado inicialmente

Conclusiones

Revisión de 68 fuentes

La mayoría de aportes realizados para revisión sobre HPN provino de documentos de Estados Unidos

- HPN es una patología huérfana o rara.
- Presenta déficit GPI de la que dependen CD55 y CD59,
- Varias manifestaciones clínicas (hemólisis)
- Diagnóstico: Citometría de flujo.(Gold estándar)
- Tratamiento con trasplante, inmunosupresores o Eculizumab

Los inconvenientes para el diagnóstico oportuno de HPN fueron en su mayoría documentos de Canadá

- Falta de diagnóstico diferencial en anemias hemolíticas
- Dificultad de acceso a citometría de flujo.
- Falta de procesos estandarizados
- Falla en procesos preanalíticos de pruebas especializadas

En temas de anemia aplásica se obtuvo mayor información de documentos provenientes del Reino unido

- Anemia aplásica como fallo medular, falta hematopoyesis
- Causas variables como factores físicos, químicos, virales, biológicos.
- Diagnóstico : Invasión de médula ósea (diagnóstico)
- Tratamiento: Trasplante , inmunosupresores, manejo externo

Los documentos que explican la relación de anemia aplásica con HPN fue aportada en su mayoría por Estados Unidos y Reino Unido

-50 al 70% de pacientes con anemia aplásica tienen clones HPN detectados por citometría de flujo.

-El sistema inmune en presencia de HPN afecta el proceso hematopoyético.

El papel del diagnóstico de HPN en una persona que presenta anemia aplásica:

-Biomarcador de mejor tasa de respuesta a terapia inmunosupresora.

-Alternativas de tratamientos como concominantes entre Eculizumab e inmunosupresores u trasplante de células madre.

Pregunta problema

El diagnóstico de HPN favorece el manejo de anemia aplásica con población celular deficiente de GPI

La detección por citometría de flujo de clones con HPN en pacientes con anemia aplásica

Biomarcadores para tasa de respuesta

Alternativas de tratamiento

**GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**



Agradecimientos

A mis papas y mi hermano que me dan apoyo incondicional, fortaleciendo la inspiración que día a día aportaría a este trabajo de grado para cumplir mis sueños.

Mi hermana, que incentivo a plasmar nuevas ideas para contribuir a la sociedad y darme ánimo para levantarme cada día con ánimo para llevar a cabo mis 5 años de carrera profesional

Mi alma máter, la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca la cual me instruyo y capacitó para cumplir con mi primer gran logro de ser una profesional integra

A mi asesora interna, brindando todo su tiempo para capacitarme para la formación del trabajo de grado y confiando en mis capacidades profesionales

A los jurados, que dedicaron su tiempo para instruirme y determinar una nueva fase de mi vida

Recomendaciones

1. Verificar la presencia de clones compatibles con HPN en personas con manifestaciones sospechosas sin diagnóstico definitivo, y pacientes diagnosticados con anemia aplásica.



3. Capacitarse para manejo adecuado de muestras para citometría de flujo.



2. En caso de no tener acceso a citometría de flujo, recurrir a uso de pruebas rutinarias para descartar otras patologías diferenciales y usar test de Ham y Sucrosa.

4. Para futuros proyectos de investigación, perfilar un grupo de personas que padezcan anemia aplásica y hacer citometría de flujo buscando clones HPN.

Descripción

Expresar la importancia en el diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) en personas que presenten anemia aplásica con población hemática deficiente de GPI.

Mediante

1. Búsqueda en bases de datos sobre referencias documentales, sobre HPN y anemia aplásica

Bajo parámetros de significado, manifestaciones, diagnóstico y tratamiento

Determinar las dificultades del diagnóstico de HPN

Identificar la estrecha relación de ambas patologías

2. Procedimiento metodológico para la selección adecuada de documentos

Desarrollo estadístico del año de publicación, lugar y temas aplicados.

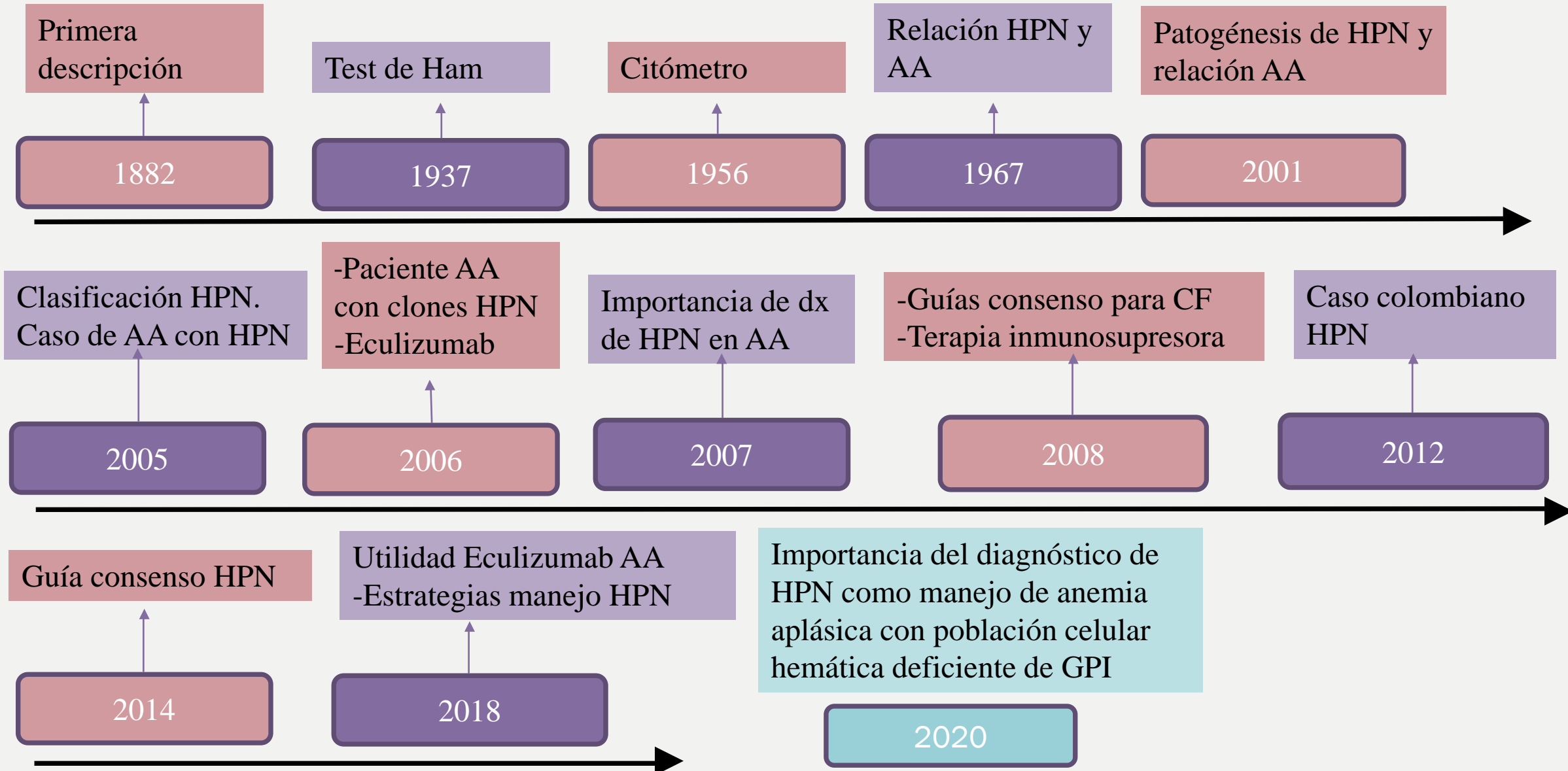
Análisis descriptivo de los procesos realizados.

Discusión entre lo obtenido y bases científicas posteriores

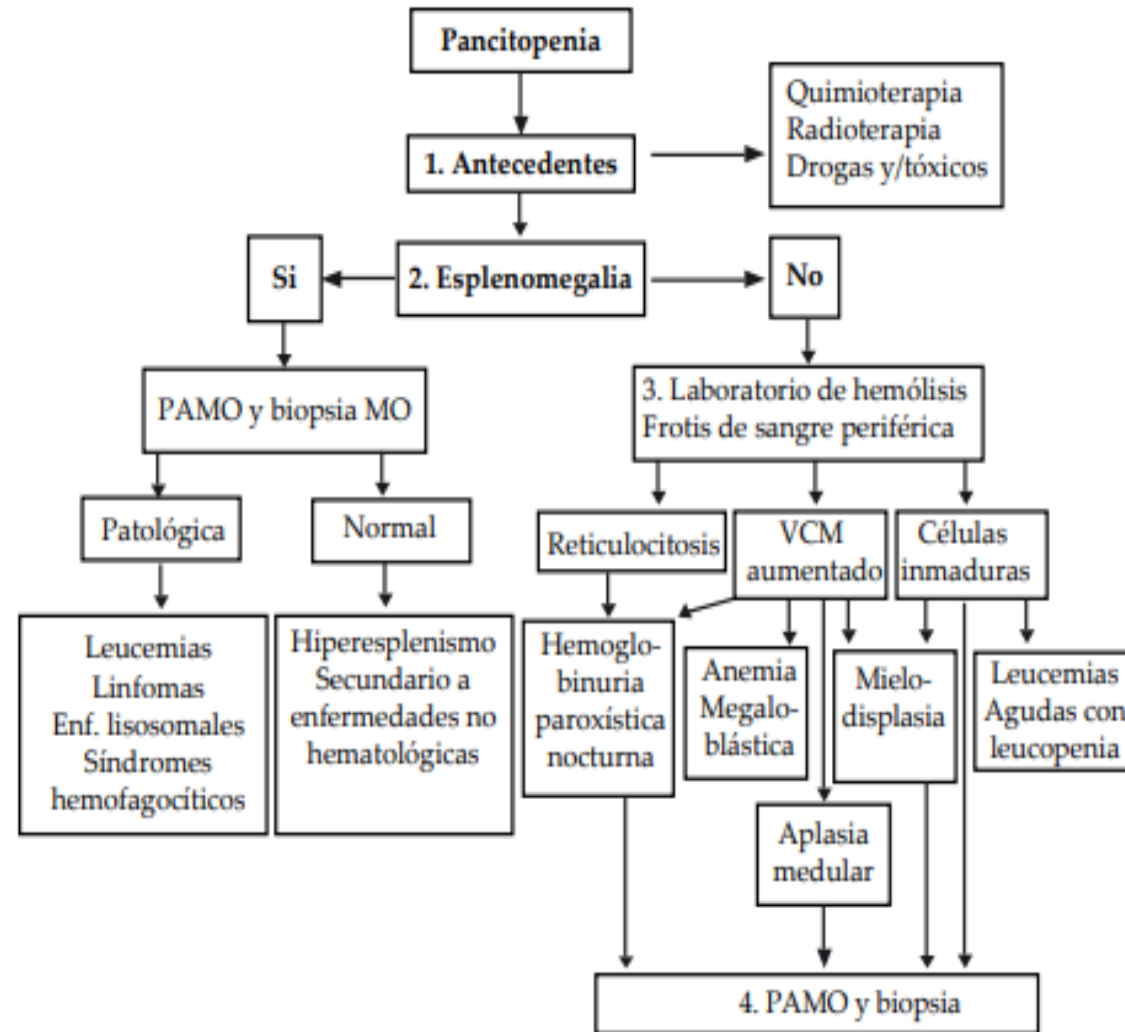
3. Conclusiones obtenidas, como solución a la pregunta problema

Recomendaciones establecidas, para campo salud, investigación y social

Antecedentes



Algoritmo para la identificación de causas de aplasia en un paciente



Fuente Sociedad Argentina de Hematología. Síndromes de fallo medular. PDF[Internet].2019 [Citado 2020 Ene 28]. Disponible en:

http://www.sah.org.ar/docs/2019/Sindromes_de_Fallo_Medular.pdf