

# CASO CLÍNICO

## CASE REPORT

1. Residente de tercer año de ginecología y obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México
2. Especialista en hematología, adscrito al departamento de hematología del Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México
3. Residente de tercer año de medicina Interna del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México
4. Residente de cuarto año de ginecología y obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México
5. Residente de segundo año de ginecología y obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés

**Financiamiento:** Autofinanciado

**Recibido:** 4 febrero 2019

**Aceptado:** 8 abril 2019

**Publicación online:** 22 julio 2019

**Correspondencia:**

Cintia María Sepúlveda Rivera MD

Departamento de ginecología y obstetricia del Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México  
Calle Montes Urales 800, Lomas - Virreyes, Lomas de Chapultepec IV Secc, 11000 Ciudad de México, CDMX

52 (64) 49 979908

cintia\_sepulveda@hotmail.com

**Citar como:** Sepúlveda-Rivera CM, Vargas-Trujillo S, Ruiz-Beltrán AM, Mora-Galván JA, León-Domínguez JA. Hemoglobinuria paroxística nocturna durante el embarazo: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(3):341-343. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2192>

# Hemoglobinuria paroxística nocturna durante el embarazo: reporte de un caso y revisión de la literatura

## Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: report of a case and literature review

Cintia María Sepúlveda-Rivera<sup>1</sup>, Samuel Vargas-Trujillo<sup>2</sup>, Arturo Maximiliano Ruiz-Beltrán<sup>3</sup>, Jessica Aidée Mora-Galván<sup>4</sup>, Jefsi Argelia León-Domínguez<sup>5</sup>

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v66i2192>

### ABSTRACT

**Objectives:** To describe the perinatal results in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. **Methods:** We present the case of a patient diagnosed with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at the Instituto Nacional de Perinatología, Mexico. **Case report:** The 19-year-old patient presented a 26-week pregnancy and pancytopenia. Infectious, pharmacological and autoimmune etiologies were discarded. Flow cytometry identified paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone type II/III in over 50% of granulocytes and monocytes. During pregnancy, the management consisted in transfusion support and anticoagulation with acenocoumarin. Delivery occurred at 38.5 weeks of gestation. The patient was then referred to a bone marrow transplant unit.

**Key words:** Pregnancy, Anemia, Hemoglobinuria, perinatal.

### RESUMEN

**Objetivo.** Presentar los resultados perinatales de una paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna. **Metodología.** Se revisó el caso de una paciente con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna atendida en el Instituto Nacional de Perinatología, México. **Caso clínico.** Paciente de 19 años, embarazo de 26,0 semanas y pancitopenia. Dentro del abordaje, se descartaron entidades infecciosas, farmacológicas y autoinmunes. La citometría de flujo reportó hemoglobinuria paroxística nocturna con clona clase II/III en granulocitos y monocitos mayor al 50%. Durante la gestación el manejo fue soporte transfusional y anticoagulación con acenocumarina. El embarazo se resolvió a las 38,5 semanas. Se envió a la paciente a la unidad de trasplante de médula ósea.

**Palabras clave.** Embarazo; Anemia; Hemoglobinuria, perinatal.



## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad clonal de las células progenitoras hematopoyéticas, que se origina por la mutación somática en el gen PIG-A «fosfatidil-inositol-glicano grupo A», situado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1). Afecta a 1 a 10/1 000 000 de individuos de la población general. Como consecuencia de dicha mutación, no se sintetiza el grupo de anclaje, con alteración principalmente de la membrana celular de las proteínas CD55 y CD59. Esto conduce a activación excesiva del complemento, que da como resultado hemólisis intravascular que produce un aumento de las citocinas inflamatorias, liberación sistémica de hemoglobina y depleción del óxido nítrico, que pueden ocasionar distonía, fatiga severa y dolor abdominal<sup>(1,2)</sup>.

El promedio de vida desde el diagnóstico es de 10 a 15 años. El embarazo, al elevar el riesgo trombótico, complica el curso natural de la enfermedad, causando un aumento de la morbimortalidad materno-fetal. Se ha estimado que la mortalidad materna durante el embarazo y el periodo inmediato posparto es 12 a 21%. Asimismo, existe riesgo de aborto o prematuridad<sup>(3)</sup>.

Clínicamente, se caracteriza por hemólisis aguda, citopenias variables y tendencia a la trombosis. Las complicaciones son consecuencia directa de la hemólisis intravascular y del secuestro de óxido nítrico por la hemoglobina libre. Las complicaciones más frecuentes son las trombosis, principal causa de muerte de la HPN (40 a 67%, según las series)<sup>(4)</sup>. El manejo plantea muchos desafíos al ginecoobstetra, debido a la baja incidencia y al mal pronóstico materno-fetal.

## METODOLOGÍA

Se revisó el expediente clínico de una paciente con diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo, atendida en el Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México.

## COMUNICACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una paciente de 19 años, aparentemente sana, sin antecedentes personales de importancia, que fue referida al Instituto Nacional de Perinatología (INPer) desde un hospital de segundo nivel, con diagnóstico de embarazo de 26,0 semanas y pancitopenia.

Ingresó con pancitopenia de 1 semana de evolución, con hemoglobina 5,4 g/dL, hematocrito 16,2%, leucocitos 3,37/mL, plaquetas 48 000/mL, volumen corpuscular medio 38,7 pg, concentración media de hemoglobina corpuscular 33,22 g/dL y ancho de distribución eritrocitaria 5,1%. El ultrasonido hepático y de vías biliares no comunicó alteraciones. El 07.08.17 fue valorada por el servicio de hematología, sospechándose anemia carencial por vitamina B12, por lo que se midió sus niveles, 307 pg/mL, ácido fólico 11,4 ng/mL, cinética de hierro normal; debido a los hallazgos, se descartó el diagnóstico presuntivo.

Se solicitó exploración de la médula ósea, incluyendo biopsia, que mostró serie eritroide con adecuada maduración, serie granulocítica con adecuada maduración sin blastos, 1 megacariocito sin displasia, cuenta de serie roja 52%, jóvenes 16% con 12% de promielocitos, 19% adultos, 1 monocito, 2 células plasmáticas; no se apreciaron blastocitos ni bastones de Auer. La biopsia de hueso fue informada como médula ósea subcortical hipocelular, con relación mieloides eritroide invertida.

Se buscó descartar etiología infecciosa, solicitándose perfil TORCH y parvovirus B19, los cuales fueron negativos. Se planteó diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna, y se solicitó citometría de flujo, con el hallazgo de clona case II/III en granulocitos y monocitos mayor al 50%. Antes del diagnóstico, la paciente recibió soporte transfusional, en total 3 concentrados eritrocitarios. Posterior al diagnóstico, y por el tamaño de la clona, se decidió anticoagulación a base de cumarínicos. El día 02.11.17 ingresó por el servicio de urgencias con 38,3 semanas de gestación, rotura de membranas y trabajo de parto en fase latente. Se atendió eutocia el 02.11.17, sin dificultades ni complicaciones. Se obtuvo, a las 07:33 horas, recién nacido femenino de 2 455 gramos, 48 cm, Apgar 8/9, Silverman Anderson 2, Capurro 38,5 semanas. Durante su estancia en recuperación, se realizó aféresis plaquetaria, con volumen total de 308 mL.

La paciente egresó de hospitalización estable, recibiendo tratamiento anticoagulante con enoxaparina 40 mg vía subcutánea cada 24 horas, durante el periodo puerperal (45 días). Fue referida posteriormente al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, y actualmente la paciente se encuentra en protocolo de trasplante de médula ósea.



## DISCUSIÓN

En el caso presentado, no se encontró exposición a sustancias químicas como benceno ni radiaciones que pudieran definirse como factores causales de la HPN. Tampoco fue diagnosticada alguna enfermedad autoinmune o terapia farmacológica asociada. Se descartó etiologías infecciosas.

El embarazo supone *per se* un estado procoagulante, por lo que asociado a la HPN aumenta significativamente el riesgo de trombosis y coagulación intravascular diseminada. Un dilema terapéutico es el papel de la anticoagulación durante el embarazo para disminuir el riesgo de trombosis<sup>(3)</sup>. A pesar del alto riesgo de trombosis y muerte, no existen protocolos específicos de anticoagulación durante el embarazo. Sin embargo, la literatura coincide que, durante el embarazo, una clona igual o mayor al 50% es una indicación de iniciar tromboprolifaxis<sup>(5)</sup>, razón por la cual se inició dicho tratamiento en nuestra paciente.

Existen dos series de casos donde se observaron complicaciones hemorrágicas en 10% de las pacientes, sobre todo en el posparto<sup>(5)</sup>. En nuestro caso, la cuantificación de sangrado durante el parto fue 100 mL, sin eventualidades posteriores. La literatura actual, aunque limitada, respalda la seguridad y eficacia de la tromboprolifaxis en mujeres embarazadas con HPN debido a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda, en virtud de la hemólisis en curso junto con el estado de hipercoagulabilidad del embarazo<sup>(6)</sup>. Los estudios y ensayos han demostrado que la heparina no fraccionada y la heparina de peso molecular bajo son seguras y efectivas para la profilaxis en pacientes con riesgo alto de trombosis. En el INPer, la anticoagulación combinada ha sido empleada con buenos resultados, por lo que se inició esta combinación.

No existe una estrategia de manejo universal durante el embarazo. La terapia de elección en la mujer no gestante es el trasplante de médula

ósea. Sin embargo, durante el embarazo esto no es lo más recomendable, debido a la intensa inmunosupresión a la que se somete la paciente. Otra terapia de elección es el eculizumab<sup>(8)</sup>, no siendo un tratamiento accesible en cuanto a su costo; por lo que, la anticoagulación representa una opción costo-efectiva cuando la HPN se presenta durante la gestación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horányi D, Várkonyi A, Nagy GR, Bodó I, Masszi T. Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriával szövődött várandósság ritka esete. *Orv Hetil.* 2016 Jun;157(23), 916-8. doi: 10.1556/650.2016.30430.
2. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, et. al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016 Jun;103(6):703-12. doi: 10.1007/s12185-016-1946-x.
3. Patel A, Unnikrishnan A, Murphy M, Egerman R, Wheeler S, Richards A, Wingard J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: A dilemma in treatment and thromboprophylaxis. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:7289126. doi: 10.1155/2017/7289126.
4. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A y col; Grupo de Trabajo de HPN de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Med Clin (Barc).* 2016 Mar 18;146(6):278.e1-7. doi: 10.1016/j.medcli.2015.12.012.
5. Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2016 Jan;27(1):109-12 doi: 10.1097/MBC.0000000000000386.
6. Sharma R, Keyzner A, Liu J. Successful pregnancy outcome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) following escalated eculizumab dosing to control breakthrough hemolysis. *Leuk Res Rep.* 2015 May 16;4(1):36-8. doi: 10.1016/j.lrr.2015.05.001.
7. Kitchens C, Kessler C, Konkle B. Consultative hemostasis and thrombosis. Publisher: Elsevier/Saunders. 2013 Apr 18;840. ISBN: 9781455722969. (Ver en: <https://www.elsevier.com/books/consultative-hemostasis-and-thrombosis/9781455722969>).
8. Kelly R, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, et. al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl J Med.* 2015;373(11):1032-9. doi: 10.1056/NEJMoa1502950.

