

[https://doi.org/10.24245/rev\\_hematol.v2i1.56](https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v2i1.56)

# Hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución: desafíos terapéuticos

## Long history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Therapeutic challenges.

Ana K Rodríguez Blanco,<sup>1</sup> Andrea D Medina Alonzo,<sup>1</sup> Mariana B Castillo Góngora,<sup>1</sup> Jorge E Perera Ruiz,<sup>1</sup> Héctor R Estrella Pozo<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La hemoglobinuria paroxística nocturna, también llamada síndrome de Marchiafava-Micheli, es un trastorno clonal que se manifiesta con anemia hemolítica intravascular por activación del complemento.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 30 años con hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución, resistente a tratamiento convencional y con síndrome anémico severo (hemoglobina < 7 g/dL) y hemólisis masiva. Tras una complicación por hipoxia que requirió soporte ventilatorio, se administró eculizumab. La dosis estándar resultó insuficiente, por lo que precisó un ajuste ascendente a 1200 mg cada dos semanas para alcanzar estabilidad clínica y hematológica. A pesar de esto, la evolución se ha complicado por una trombosis venosa profunda y la necesidad de transfusiones periódicas, exacerbadas por un apego terapéutico subóptimo.

**CONCLUSIÓN:** El pronóstico de los pacientes con esta enfermedad es favorable si el tratamiento es el correcto; el tratamiento de los síntomas o solo de la anemia no es suficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Eculizumab; hemoglobinuria paroxística nocturna; síndrome de Marchiafava-Micheli; tratamiento.

### Abstract

**BACKGROUND:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, also known as Marchiafava-Micheli syndrome, is a clonal disorder characterized by intravascular hemolytic anemia due to complement activation.

**CLINICAL CASE:** A 30-year-old female patient with a long history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Her condition was refractory to conventional treatment, presenting with severe anemic syndrome (Hb < 7 g/dL) and massive hemolysis. Following a complication involving hypoxia that required ventilatory support, eculizumab was initiated. The standard dose proved insufficient, necessitating an upward adjustment to 1200 mg every two weeks to achieve clinical and hematological stability. Despite this, her course has been complicated by deep vein thrombosis and the need for periodic transfusions, exacerbated by suboptimal therapeutic adherence.

**CONCLUSION:** The prognosis of patients with this disease is favorable if the treatment is correct; treating the symptoms or only the anemia is not enough to improve the quality of life of patients.

**KEYWORDS:** Eculizumab; Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Marchiafava-Micheli syndrome; Therapeutics.

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Centro Educativo Rodríguez Tamayo, Yucatán, México.

<sup>2</sup> Hospital ISSSTE Pensiones, Mérida, Yucatán, México.

**Recibido:** 15 de octubre 2025

**Aceptado:** 29 de enero 2026

### Correspondencia

Héctor R Estrella Pozo  
hector.estrella@certcaucel.edu.mx  
Ana K Rodríguez Blanco  
ana.rodriguez3@certcaucel.edu.mx

### Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Blanco AK, Medina-Alonzo AD, Castillo-Góngora MB, Perera-Ruiz JE, Estrella-Pozo HR. Hemoglobinuria paroxística nocturna de larga evolución: desafíos terapéuticos. Hematol Méx 2026; 2: e56.

## ANTECEDENTES

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una anomalía clonal adquirida, muy poco frecuente, que hace que las células hematopoyéticas sean extremadamente sensibles a la destrucción mediada por el complemento. Las características clásicas de la hemoglobinuria paroxística nocturna incluyen anemia hemolítica intravascular, mayor riesgo trombótico y manifestaciones relacionadas con daño a órganos diana (por ejemplo, fatiga, dolor torácico, disnea, insuficiencia renal e hipertensión pulmonar).<sup>1</sup>

Se estima que la prevalencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna es de aproximadamente 38 casos por cada millón de personas, con una incidencia de 0.08 a 0.57 por 100,000 personas-año.<sup>2</sup>

En México se ha reportado una incidencia de 2 casos por 100,000 habitantes con manifestación entre los 17 y 77 años; alrededor del 18% de los casos ocurren en edades pediátricas y es frecuente en la tercera y cuarta décadas de la vida.<sup>3,4</sup>

Se caracteriza por anemia hemolítica crónica intravascular, hemoglobinuria, hipercoagulabilidad y citopenia debido al fallo de la médula ósea, trombosis y raramente transformación leucémica. El clon anómalo de precursores medulares, hipersensible a la lisis por complemento, surge como consecuencia de una mutación somática del gen PIG-A (fosfatidilinositol glicano del grupo A) en una célula madre pluripotencial. Este gen es responsable de la síntesis de una estructura química, el grupo glicosilfosfatidilinositol (GPI), por medio del que se une un grupo de proteínas con la membrana celular.<sup>5,6,7</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años, quien fue referida en 2014 a nuestro centro en Mérida, Yucatán, procedente de Villahermosa, Tabasco. La pa-

ciente tenía el antecedente de hemoglobinuria paroxística nocturna, diagnosticada desde 2005. Ese diagnóstico, establecido en el ámbito privado, se había fundamentado en pruebas clásicas: hemólisis ácida de Ham y la prueba de sacarosa, ambas con resultados positivos.

A su llegada en enero de 2014, la paciente recibía tratamiento farmacológico con deflazacort a dosis de 30 mg, un cuarto de tableta cada 24 horas, danazol 20 mg, una tableta cada 8 horas, ácido fólico 5 mg, una tableta cada 24 horas, y transfusiones, que era su tratamiento base. A pesar de ello persistía con un síndrome anémico moderado. El hemograma documentó una hemoglobina de 7.0 g/dL, reticulocitosis del 14.4%, deshidrogenasa láctica de 1829 U/L. En vista del cuadro clínico de la paciente se solicitó citometría de flujo para confirmar el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna.

El 27 de febrero de 2014 se encontraron manifestaciones de síndrome anémico moderado a severo, con cifras de hemoglobina de 6.7 g/dL, VCM: 106, reticulocitos: 14.4%, leucocitos: 7850 células/mm<sup>3</sup>, plaquetas: 441,000/mm<sup>3</sup>, DHL: 4767 UI/L. Se le indicó una transfusión de dos paquetes globulares; la paciente decidió hacerla en Tabasco. La paciente manifestó síntomas de hipoxia sistémica con afectación cerebral con pérdida del conocimiento, por lo que fue intubada orotraquealmente durante tres días; recibió hemotransfusión y se tuvo recuperación *ad integrum*. A su regreso a Mérida, ya con el resultado confirmatorio de la citometría de flujo que reportó eritrocitos con deficiencia de CD59 del 61.4%, se decidió administrar inhibidores del complemento debido a las condiciones generales de la paciente, la edad, la corroboración diagnóstica y la nula respuesta terapéutica de lo que había estado recibiendo, por lo que se consideró que la paciente era apta para recibir tratamiento con eculizumab y con ello mejorar sus condiciones generales y tratar de controlar, en lo posible, su afección hemolítica.

El tratamiento se inició con el protocolo de inducción estándar de 600 mg cada 7 días durante 4 semanas, lo que logró una respuesta inicial modesta con un ascenso de la hemoglobina a 9.0 g/dL. No obstante, al pasar a la dosis de mantenimiento convencional de 900 mg cada dos semanas, la paciente experimentó una rápida descompensación y requirió dos hospitalizaciones consecutivas por anemia sintomática. Esta respuesta subóptima obligó a un ajuste de dosis no convencional, con incremento del esquema a 1200 mg cada dos semanas. Con esta intensificación terapéutica se consiguió, finalmente, una estabilización clínica notable, que alcanzó cifras de hemoglobina de 11.5 g/dL y mejoría sustancial de su estado general.

La evolución de la paciente ha estado marcada por la cronicidad de su enfermedad, con crisis hemolíticas periódicas, a menudo exacerbadas por un apego irregular al tratamiento. Una complicación significativa fue una trombosis venosa profunda en 2016, evento esperado como parte del espectro de la hemoglobinuria paroxística nocturna. En la actualidad su tratamiento consta de la terapia biológica con el inhibidor del complemento desde 2014, a la dosis ajustada, junto con la terapia base de deflazacort, danazol y ácido fólico, además de requerimientos transfusionales periódicos para el control de la anemia.

## DISCUSIÓN

Hoy en día la prueba diagnóstica por excelencia de la hemoglobinuria paroxística nocturna es la citometría de flujo que permite detectar la deficiencia de las proteínas CD59 y CD55 del complemento en las membranas eritrocitarias.<sup>8</sup> La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal adquirida de las células progenitoras hematopoyéticas. Muestra un curso clínico crónico con crisis hemolíticas inducidas por distintos factores y morbilidad y mortalidad elevadas debido a la anemia, la hemólisis, la actividad protrombótica, la aplasia o hipoplasia

celular y la progresión a síndrome mielodisplásico o leucemia aguda.<sup>1,2,7</sup>

El inhibidor del complemento ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con alivio de la hemólisis y la anemia y mejoría de la calidad de vida, con un perfil de seguridad manejable. Además, parece disminuir la tasa de eventos trombóticos y la fatiga.<sup>9,10,11</sup>

Por ello, el tratamiento debe ser dirigido y específico contra la enfermedad. En 2005 aún no había un medicamento que tratara el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad, lo que llevaba a un tratamiento sintomático y de mantenimiento. La aprobación en 2007 del anticuerpo monoclonal humanizado, que actúa bloqueando la proteína del complemento C5 impidiendo su activación y, por tanto, la hemólisis,<sup>9,12,13</sup> ha sido un gran avance. Sin embargo, el acceso limitado a este medicamento inhibidor del complemento puede retrasar el propio tratamiento y los resultados.<sup>10,14</sup>

El tratamiento de soporte de la anemia y trombosis arterial y venosa debe mantenerse, al igual que las transfusiones de paquetes globulares periódicamente si llegara a haber algún tipo de crisis hemolítica. Por ello, en todos los pacientes deben cuidarse las situaciones que predispongan el aumento de la activación del complemento, que puede desencadenarse por una infección viral, intervención quirúrgica, traumatismo o embarazo, a pesar del tratamiento con inhibidor del complemento.<sup>15</sup>

La mortalidad de los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna es del 35% sin la administración de inhibidores del complemento pero, si se logra un tratamiento oportuno antes de las manifestaciones de las complicaciones (trombosis arteriales cerebrales o coronarias), se logra una buena calidad de vida, equiparable a la de sus pares sin la enfermedad.

El Registro Internacional de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (RI-HPN) proporciona información del efecto que la enfermedad tiene en la calidad de vida de los pacientes. En general, la disminución de la calidad de vida se asocia con el reporte de síntomas de dolor abdominal, torácico, confusión, disfagia, disfunción eréctil, fatiga, hemoglobinuria o ictericia en las escleróticas. Los pacientes que reportaron trombosis tuvieron un estado global de salud y calidad de vida más bajos que los que no la tuvieron.<sup>16,17</sup>

## CONCLUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad poco frecuente; el diagnóstico oportuno y el tratamiento temprano son fundamentales para evitar las complicaciones y crisis hemolíticas. El pronóstico de la enfermedad es favorable si el tratamiento es el correcto; el tratamiento de los síntomas o solo de la anemia no es suficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Recomendaciones

Los autores recomiendan la administración de inhibidor del complemento en dosis superiores y personalizadas para pacientes de larga evolución diagnosticados con hemoglobinuria paroxística nocturna, sobre todo si el diagnóstico se estableció antes de 2007, es decir, antes de la aprobación del medicamento.

## DECLARACIONES

### Uso de IA

El uso de inteligencia artificial se reservó estrictamente a la corrección de errores gramaticales y ortográficos; no se utilizó para el desarrollo del texto, conclusiones o recomendaciones.

### Contribución de los autores

Todos los autores colaboraron con el mismo desempeño.

## Agradecimientos

Al Dr. Gustavo Canul Medina por proporcionar asistencia técnica; a la Dra. Diana Nolasco Medina por su autorización para utilizar el caso, al Centro Educativo Rodríguez Tamayo por su apoyo y la prestación de asistencia técnica con sus instalaciones.

## REFERENCIAS

1. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Current management, unmet needs, and recommendations. *J Blood Med Dove Medical Press* 2023; 14: 613-28. <https://doi.org/10.2147/JBM.S431493>
2. Panse JP, Höchsmann B, Schubert J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pathophysiology, diagnostics, and treatment. *Transfus Med Hemother* 2024; 51 (5): 310-320. <https://doi.org/10.1159/000540474>
3. González-Paredes YJ. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Pediatría Electrónica* 2019; 16: 21-7.
4. Goldschmidt V, Apodaca EI, Gálvez KM, et al. Clinical characteristics and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Latin America: a narrative review. *Ann Hematol* 2025; 104 (2): 867-879. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05968-6>
5. Macía Pérez I, García Peralta T, Fundora Sarraff T, Fernández Delgado N. Hemoglobinuria paroxística nocturna: de Strübing al Eculizumab. *Revista Cubana de Hematología Inmunología Hemoterapia* 1999; 29 (3): 218-32.
6. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Pol Arch Intern Med* 2022; 132 (6): 16271. <https://doi.org/10.20452/pamw.16271>
7. Versino F, Fattizzo B. Complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From biology to therapy. *Int J Lab Hematol* 2024; 46: 43-54. <https://doi.org/10.1111/ijlh.14281>
8. Rosa J, Arruda A, Rodrigues AL, Soares MR. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Case report of a rare cause of thrombosis in the pediatric age. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43 (2): e240-e242. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001701>
9. Ferrándiz AC, Urbano Á. Informe de Posicionamiento Terapéutico de eculizumab (Soliris®) en la hemoglobinuria paroxística nocturna. España 2015.
10. Goh YT, Yap ES, Tan CW, et al. Consensus recommendations for optimising the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2024; 53: 371-85. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.202475>
11. Perry C, Von Buttlar X, Thota S. The advancing landscape of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treatment. *Turk J Haematol* 2025; 42 (2): 74-81. <https://doi.org/10.4274/tjh.galenos.2025.2025.0054>
12. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, et al. Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal

- nocturnal haemoglobinuria. En: Medicina Clínica. Ediciones Doyma, SL; 2016: 278e1-7.
13. Risitano AM, Frieri C. Understanding pharmacological complement inhibition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. Ferrata Storti Foundation 2024; 109: 704-8. <https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283805>
  14. Luzzatto L. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *J Clin Lab Anal* 2022; 36: e24770. <https://doi.org/10.1002/jcla.24770>
  15. Ueda T, Hayakawa J, Yamanishi M, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria requiring transfusions 14 years after a diagnosis in childhood. *J Nippon Med Sch* 2013; 80 (2): 155-9. <https://doi.org/10.1272/jnms.80.155>
  16. Kokoris S, Polyviou A, Evangelidis P, et al. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): From pathogenesis to treatment. *Int J Mol Sci* 2024; 25 (22): 12104. <https://doi.org/10.3390/ijms252212104>
  17. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P, Ceballos-López AA, et al. Consenso mexicano para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna. *Rev Hematol Mex* 2015; 16: 70-96.