

Ascitis y trombosis sinusoidal en la hemoglobinuria paroxística nocturna: desafíos diagnósticos y terapéuticos

Ximena Andrea Cano-Narváez^{ID}, María Dolz-Rubert, Claudia Tironi-Martínez, Beatriz Tena-Rausell, Sergio Fabra-Juana

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

Recibido: 11/06/2025

Aceptado: 19/08/2025

En línea: 31/08/2025

Citar como: Cano-Narváez XA, Dolz-Rubert M, Tironi-Martínez C, Tena-Rausell B, Fabra-Juana S. Ascitis y trombosis sinusoidal en la hemoglobinuria paroxística nocturna: desafíos diagnósticos y terapéuticos. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (agosto); 10(2): 97-100. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n2a17>.

Cite this as: Cano-Narváez XA, Dolz-Rubert M, Tironi-Martínez C, Tena-Rausell B, Fabra-Juana S. *Ascites and sinusoidal thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: diagnostic and therapeutic challenges.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2025 (August); 10(2): 97-100. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a10n2a17>.

Autor para correspondencia: Ximena Andrea Cano-Narváez. ximenacanonarvaez123@gmail.com

Palabras clave

- ▷ hemoglobinuria paroxística nocturna
- ▷ trombosis sinusoidal
- ▷ ascitis
- ▷ anticoagulación

Resumen

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal no maligno de la célula madre hematopoyética, causado por un déficit de anclaje de proteínas reguladoras del complemento, lo que incrementa el riesgo de hemólisis, trombosis y disfunción renal. Presentamos el caso de un varón joven con antecedentes de anemia crónica no filiada, que debutó con ascitis secundaria a trombosis sinusoidal, diagnosticada mediante biopsia hepática. Posteriormente se confirmó HPN subtipo 2 por citometría de flujo. Este caso destaca la importancia de considerar HPN ante ascitis inexplicada, pancitopenia y trombosis en localizaciones atípicas, incluso con pruebas de imagen normales.

Keywords

- ▷ *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*
- ▷ *sinusoidal thrombosis*
- ▷ *ascites*
- ▷ *anticoagulation*

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a non-malignant clonal disorder of the hematopoietic stem cell, caused by an anchoring deficiency of complement regulatory proteins, which increases the risk of haemolysis, thrombosis and renal dysfunction. We present the case of a young man with a history of unrelated chronic anaemia, who presented with ascites secondary to sinusoidal thrombosis, diagnosed by liver biopsy. Subsequently, PNH subtype 2 was confirmed by flow cytometry. This case highlights the importance of considering PNH in the face of unexplained ascites, pancytopenia, and thrombosis in atypical locations, even with normal imaging tests.

Puntos destacados

- ▷ El caso resalta la importancia de considerar hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) en pacientes jóvenes con anemia hemolítica, pancitopenia y trombosis sinusoidal.
- ▷ La biopsia hepática puede ser clave en el diagnóstico de trombosis sinusoidal cuando las pruebas de imagen no son concluyentes.
- ▷ La citometría de flujo en sangre periférica continúa siendo la herramienta diagnóstica de referencia en la HPN.
- ▷ El tratamiento con inhibidores del complemento especialmente C3b mejora la hemólisis y el pronóstico clínico.

Introducción

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un trastorno clonal no maligno de la célula madre hematopoyética, causado por una mutación somática en el gen PIG-A. Esta alteración conlleva una deficiencia parcial o total en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI), un fosfolípido de membrana esencial para el anclaje de proteínas reguladoras del complemento, como CD55 y CD59¹.

La ausencia de estas proteínas facilita la activación incontrolada del sistema del complemento, lo que incrementa la susceptibilidad de las células sanguíneas a la formación del complejo de ataque de membrana (MAC). Como consecuencia, se produce una hemólisis intravascular secundaria a la destrucción de eritrocitos. Adicionalmente, la lisis de leucocitos y plaquetas contribuye a un aumento del riesgo trombótico, así como a una mayor morbilidad sistémica y mortalidad prematura².

Los síntomas clínicos de la HPN son diversos e incluyen astenia, disnea, dolor abdominal, hemoglobinuria y fenómenos trombóticos, especialmente en localizaciones inusuales como venas abdominales o cerebrales. Estos síntomas se explican por la hemólisis, la disfunción del músculo liso y la compleja interacción entre el complemento activado y los mecanismos de coagulación^{1,3}.

La HPN se clasifica en tres subtipos clínico-hematológicos:

- HPN clásica (tipo I): Se caracteriza por anemia hemolítica con preservación de las demás líneas celulares. El hemograma suele mostrar recuentos normales de leucocitos y plaquetas. En estos casos, el clon deficiente en proteínas GPI suele superar el 50 % de las células.

- HPN asociada a aplasia medular (tipo II o HPN aplásica): Se manifiesta con pancitopenia, y el porcentaje de células deficientes oscila entre el 10 % y el 50 %. Esta forma puede solaparse con síndromes como la anemia aplásica o hipoplasia medular.
- HPN subclínica (tipo III): Se observa en pacientes con síndromes mielodisplásicos o anemia aplásica, sin evidencia clínica o analítica de hemólisis. En estos casos, el porcentaje de células con deficiencia de anclaje GPI es generalmente inferior al 10%⁴.

El tratamiento se centra en inhibir el sistema del complemento. Aunque los estudios iniciales se realizaron con inhibidores de C5, actualmente se prefieren los inhibidores de C3b (pegcetacoplán) ya que ofrecen un control más completo de la hemólisis intra y extravascular.

Caso clínico

Antecedentes, enfermedad actual y exploración física

Varón de 37 años, natural de Rumanía y residente en España desde julio 2022, acudió al servicio de Urgencias en septiembre del mismo año por distensión abdominal progresiva de dos semanas de evolución, acompañada de astenia generalizada.

Como único antecedente referido destacaba anemia crónica no filiada, con necesidad de múltiples transfusiones sanguíneas, aunque el paciente no aportó documentación médica al respecto.

En cuanto a hábitos tóxicos, refería consumo moderado de tabaco (7 cigarrillos/día) y etanol (aproximadamente 1 litro de cerveza semanal).

En la exploración física se encontraba hemodinámicamente estable, afebril y presentaba palidez mucocutánea y taquicardia. A la exploración abdominal se constató importante distensión con signo de oleada positivo, compatible con ascitis grado II no dolorosa a la palpación profunda, sin hepatomegalia ni esplenomegalia.

Pruebas complementarias

La analítica sanguínea inicial reveló anemia normocítica con niveles de hemoglobina de 6,8 g/dL (valores de referencia: 12,0–18,0 g/dL) y volumen corpuscular medio (VCM) de 80 fL (80–94 fL). Se evidenció además leucopenia $3,50 \times 10^3/\mu\text{L}$; referencia (4,8–10,8 $\times 10^3/\mu\text{L}$) y trombocitopenia $97 \times 10^3/\mu\text{L}$; referencia (130–400 $\times 10^3/\mu\text{L}$).

Se objetivó una elevación en los valores de bilirrubina total (1,8 mg/dL; rango normal: 0,5–1,0 mg/dL), a expensas de la fracción indirecta, junto con un incremento de la lactato-deshidrogenasa (LDH) a 1.116 U/L (rango normal: 230–460 U/L), Coombs directo negativo y haptoglobina indetectable. Estos hallazgos fueron compatibles con un cuadro de anemia hemolítica intravascular. El sedimento urinario, la función renal y los parámetros de coagulación fueron normales.

La ecografía abdominal mostró una cantidad moderada de líquido libre en espacios perihepático, periesplénico, flancos y pelvis, con permeabilidad del sistema portal. Se realizó una paracentesis diagnóstica y evacuadora, obteniéndose 4,5 litros de líquido ascítico.

El gradiente albúmina sérica-líquido ascítico (GASA) fue mayor de 1,1, dato sugestivo de hipertensión portal. Ante estos hallazgos, se decidió el ingreso hospitalario para completar el estudio etiológico.

Evolución y diagnóstico

Durante su estancia hospitalaria se completó el estudio etiológico. Se solicitaron análisis de serologías infecciosas (virus hepatotropos, VIH, toxina Shiga, sífilis, *Babesia*, *Plasmodium*, *Leishmania*) y prueba de liberación de interferón gamma (IGRA), todos con resultados negativos. Asimismo, los estudios de autoinmunidad resultaron negativos, el cultivo del líquido ascítico no mostró crecimiento microbiológico, y tanto la TSH como la homocisteína se encontraron dentro de los rangos de normalidad.

Analíticamente, persistía la anemia pese a la transfusión de dos concentrados de hematíes (CH), (hemoglobina posterior: 9,8 g/dL), acompañada de marcadores persistentes de hemólisis activa, como elevación mantenida de LDH y haptoglobina indetectable. Llamaba especialmente la atención un perfil de sobrecarga férrica, con ferritina de 4.600 ng/mL (VN: 20–300), hierro sérico de 271 $\mu\text{g/dL}$ (VN: 50–150), capacidad total de fijación del hierro de 310 $\mu\text{g/dL}$ (VN: 112–300), y saturación de transferrina elevada al 87 % (VN: 25–75).

Se realizó una tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica que evidenció ascitis moderada, tanto supramesocólica como inframesocólica, con extensión a la pelvis. No se observaron signos de circulación colateral, y el eje esplenoportal se encontraba permeable. No se identificó opacificación de las venas suprahepáticas, aunque no se realizó un estudio venoso específico para su adecuada caracterización, por lo que se recomendó la realización de una ecografía Doppler abdominal, la cual mostró venas y arterias hepáticas sin hallazgos patológicos reseñables.

En este contexto, el paciente continuó presentando requerimientos transfusionales (un total de 8 CH durante el ingreso) y persistencia de ascitis, lo que motivó la realización de tres paracentesis evacuadoras adicionales. Ante estos hallazgos, se decidió ampliar el estudio con una resonancia magnética (RM) hepática, aspirado y biopsia de médula ósea, así como biopsia hepática.

La RM hepática reveló una extensa y severa hiposeñal que afectaba de forma difusa a los parénquimas hepático y esplénico en secuencias potenciadas en T1 y T2, hallazgos compatibles con hemocromatosis hepatoesplénica. Las venas y arterias hepáticas no presentaban alteraciones significativas. Debido a estos hallazgos, se solicitó estudio genético para la mutación del gen HFE C282Y, que resultó negativo.

El aspirado de médula ósea mostró hipocelularidad con presencia de las tres series hematopoyéticas, compatible con aplasia. La PCR para parvovirus B19 fue negativa. La biopsia de médula ósea evidenció aplasia medular con pérdida casi completa de megacariocitos y disminución significativa de la serie blanca, con signos de maduración. La biopsia hepática inicialmente mostró abundantes depósitos de hierro, compatibles con hemocromatosis (figura 1). Seguidamente se solicitó una nueva revisión en la que se evidenció en algunos lobulillos de la zona 3 marcada congestión sinusoidal, hallazgo compatible con trombosis sinusoidal (figura 2).

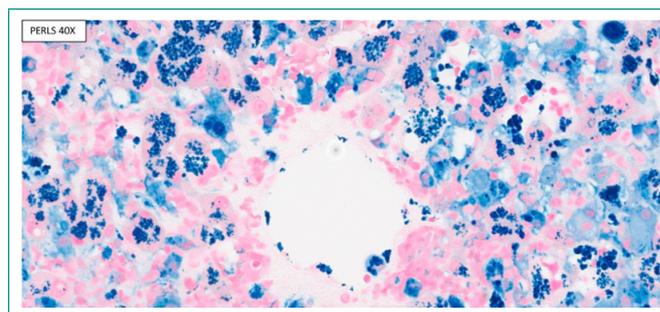


Figura 1. Biopsia hepática con tinción de Perls donde se observa sobrecarga de hierro en parénquima hepático.

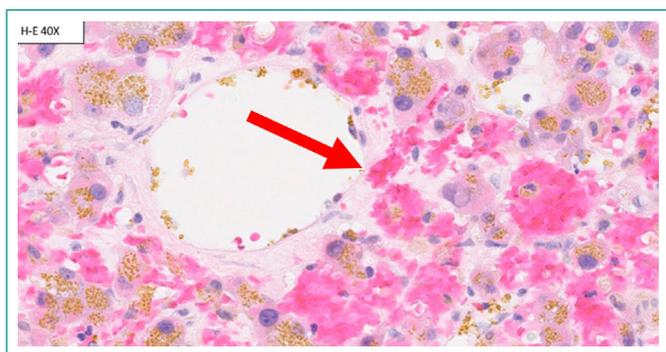


Figura 2. Biopsia hepática con tinción hematoxilina-eosina: se observa congestión sinusoidal de la zona 3 compatible con trombosis sinusoidal (flecha roja).

Ante la presencia de pancitopenia asociada a trombosis sinusoidal, se solicitó un estudio de trombofilias, incluyendo mutación JAK2, factor V Leiden, mutación G20210A de la protrombina, niveles de antitrombina, proteínas C y S. Asimismo, se evaluaron trombofilias adquiridas: anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgG e IgM, y anti- β 2-glicoproteína IgG e IgM, todos con resultados negativos. La citometría de flujo para hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) mostró una población deficiente en CD59 en el 99 % de los granulocitos y el 77 % de los monocitos.

En base a estos hallazgos, se estableció el diagnóstico de HPN subtipo 2 con trombosis sinusoidal y hemocromatosis secundaria a politransfusiones. Se inició tratamiento con eculizumab a una dosis de 600 mg por vía intravenosa semanalmente durante las primeras 4 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 900 mg cada dos semanas. Previamente, el paciente fue vacunado contra meningococo y neumococo. También se inició tratamiento anticoagulante con enoxaparina subcutánea a dosis terapéuticas (1 mg/kg/12 h), con posterior cambio a acenocumarol por vía oral, ajustado según INR, con indicación de anticoagulación indefinida por el antecedente de trombosis y tabaquismo. En cuanto a la sobrecarga férrica se administró deferasirox 20 mg/kg/día por vía oral hasta normalización de los niveles de ferritina.

El paciente mostró buena tolerancia y adherencia a los tratamientos y evolución favorable sin nuevos requerimientos transfusionales, con mejoría de los parámetros de hemólisis y resolución de la ascitis. Manifestó sentirse aliviado al conocer finalmente la causa de sus síntomas tras años de anemia inexplicada. En la **figura 3** se muestra la secuencia cronológica de su evolución.

Discusión y conclusiones

Este caso representa una manifestación poco habitual de la HPN, ya que combina tres elementos clínicos infrecuentes simultáneamente: ascitis de gran

volumen, trombosis sinusoidal diagnosticada por biopsia hepática y pancitopenia secundaria a aplasia medular. La literatura describe que las localizaciones trombóticas más frecuentes en la HPN incluyen venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), mesentéricas y cerebrales, mientras que la trombosis sinusoidal aislada es excepcional y escasamente reportada^{3,4}.

La presencia de ascitis como signo clínico predominante es inusual en el contexto de HPN, ya que suele asociarse a hepatopatía avanzada u otras causas de hipertensión portal. En nuestro paciente, constituyó un reto diagnóstico ya que en las pruebas de imagen iniciales no se evidenció una trombosis portal, porque la causa de la hipertensión portal fue la trombosis sinusoidal, que se confirmó mediante hallazgos histológicos.

Sin embargo, dado el espectro clínico de la enfermedad y los diferentes subtipos de la HPN, debe sospecharse en aquellos pacientes que presentan anemia hemolítica inexplicada con prueba de Coombs directa negativa, hemólisis asociada a disfunción renal, citopenias sin causa aparente, anemia aplásica o trombosis en localizaciones atípicas⁵.

El método diagnóstico de referencia es la citometría de flujo en sangre periférica, que permite detectar el déficit de anclaje del GPI (glicosilfosfatidilinositol) en al menos dos líneas celulares hematopoyéticas. La detección del déficit en una sola línea celular no es diagnóstica, ya que puede ser consecuencia de mutaciones somáticas transitorias durante la diferenciación celular. Asimismo, no se recomienda realizar citometría de flujo en médula ósea, aunque puede ser útil en algunos casos⁶.

El tratamiento de la HPN se centra en la inhibición del sistema del complemento, los estudios iniciales fueron con inhibidores del C5 (complejo de ataque a la membrana) como el eculizumab y ravulizumab, aumentando la tasa de supervivencia de estos pacientes hasta un 96 % y disminuyendo las complicaciones renales. Sin embargo, aunque estos inhibidores controlan eficazmente la hemólisis intravascular, no impiden el depósito de la fracción C3b sobre la membrana eritrocitaria, dejando opsonizados a los hematíes y persistiendo hemólisis extravascular en un importante porcentaje de pacientes. Por esta razón, el estudio PEGASUS publicado en el 2021 junto con el estudio PRINCE, compararon pegcetocoplán (inhibidor proximal de complemento a nivel de C3) vs. eculizumab, demostrando que pegcetacoplán es superior a eculizumab para mejorar los niveles de hemoglobina (controlando tanto la hemólisis intra como extra vascular), y siendo efectivo y seguro para pacientes con HPN *naïve* como en aquellos que ya han recibido tratamiento previo con inhibidores del C5⁷⁻⁹.

En consonancia con estos hallazgos, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) aprobó en enero de 2024 la ampliación de la indicación de pegcetacoplán (Aspaveli®) para el tratamiento en monoterapia



Figura 3. Secuencia cronológica evolución del paciente.

de adultos con HPN que presentan anemia hemolítica, independientemente de tratamientos previos con inhibidores de C5⁸. Asimismo, actualmente se encuentran en estudio nuevas dianas terapéuticas para lograr una inhibición proximal del complemento como iptacopán (inhibidor del factor B) o danikopán (inhibidor del factor D)⁴.

Los eventos tromboembólicos ocurren en aproximadamente el 25-45 % de los pacientes durante la evolución de la enfermedad. Existen diversos mecanismos que aumentan el riesgo de trombosis. La destrucción de los eritrocitos conlleva a una disminución del óxido nítrico favoreciendo la vasoconstricción y, en consecuencia, el riesgo de formación de microtrombos³.

Adicionalmente, la reducción en los niveles de óxido nítrico incrementa la expresión de la P-selectina, lo que potencia la agregación plaquetaria y puede activar tanto el sistema antitrombina como la cascada de la fibrina, lo que incrementa aún más el riesgo de eventos trombóticos⁴.

En cuanto al tratamiento anticoagulante en la HPN, se recomienda la utilización de heparina de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K. Hasta la fecha, no existen estudios clínicos aleatorizados que hayan evaluado el uso de anticoagulantes orales directos.

Sin embargo, estudios observacionales recientes sugieren que estos anticoagulantes podrían constituir una alternativa segura¹⁰. Con respecto a la duración óptima de la anticoagulación tras un evento trombótico en la HPN, no está claramente establecida y debe individualizarse, hay autores que abogan por anticoagulación de forma indefinida mientras que otros sugieren anticoagulación de 3 a 6 meses, siempre que no existan otros factores de riesgo trombóticos, ya que se ha demostrado que un adecuado control de la hemólisis disminuye el riesgo de trombosis^{4,6,10}.

En el caso de nuestro paciente, se optó por continuar el tratamiento con ecilizumab, dado que se logró un adecuado control de los parámetros de hemólisis. En cuanto a la anticoagulación en el episodio agudo, se inició heparina de bajo peso molecular y posteriormente se realizó el cambio a antagonistas de la vitamina K de forma indefinida por antecedente de tabaquismo.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso y la identidad de la paciente ha sido mantenida en el anonimato a lo largo del informe.

Bibliografía

1. Bravo-Pérez C, Guarnera L, Williams ND, Visconte V. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: biology and treatment. *Medicina (Lithuania)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2023; 59(9): 1612. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59091612> (último acceso ago. 2025).
2. Oliver M, Patriquin CJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current management, unmet needs, and recommendations. *Journal of Blood Medicine*. Dove Medical Press Ltd. 2023; 14: 613–28. doi: <https://doi.org/10.2147/jbm.s431493> (último acceso ago. 2025).
3. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013; 121(25): 4985–5105. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-311381> (último acceso ago. 2025).
4. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Polish Archives of Internal Medicine*. Medycyna Praktyczna Cholerzyn; 2022; 132(6): 16271. doi: <https://doi.org/10.20452/pamw.16271> (último acceso ago. 2025).
5. Cançado RD, Araújo A da S, Sandes AF, Arrais C, Lobo CL de C, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021; 43(3): 341–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.06.006> (último acceso ago. 2025).
6. Illingworth A, Marinov I, Sutherland DR, Wagner-Ballon O, DelVecchio L. ICCS/ESCCA Consensus guidelines to detect GPI – deficient cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and related disorders part 3 – Data analysis, reporting and case studies. *Cytometry B Clin Cytom*. 2018; 94(1): 49–66. Doi: <https://doi.org/10.1002/cyto.b.21609> (último acceso ago. 2025).
7. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors ecilizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol*. 2022; 101(2): 251–63. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04715-5> (último acceso ago. 2025).
8. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus ecilizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2021; 384(11): 1028–37. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2029073> (último acceso ago. 2025).
9. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad. 2023. Informe de posicionamiento terapéutico de pegcetacoplán (Aspaveli®) en monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) que presenten anemia hemolítica. Accesible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-107-2023-Aspaveli-v3.pdf> (último acceso ago. 2025).
10. Gurnari C, Awada H, Pagliuca S, Dima D, Ullah F, Kawashima N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-related thrombosis in the era of novel therapies: a 2043-patient-year analysis. *Blood*. 2024; 144(2): 145–55. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2024023988> (último acceso ago. 2025).