

Síndrome de Budd-Chiari como complicación de la hemoglobinuria paroxística nocturna

Por los Dres.:

PORFIRIO HERNANDEZ RAMIREZ,¹ ELVIRA DORTICOS BALEA,² CATALINO USTARIZ GARCIA,^{**} Ma. JULIA DE VIGNIER MESA³

Hernández Ramírez, P. et al. *Síndrome de Budd-Chiari como complicación de la hemoglobinuria paroxística nocturna*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

Se describe el caso de un paciente portador de la asociación de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y síndrome de Budd-Chiari (SBCH). Se plantean las formas de evolución del SBCH y se mencionan los casos de pacientes con esta asociación, informados en la literatura médica. Se comentan los distintos mecanismos capaces de favorecer los fenómenos trombóticos en la HPN, y se discute la posibilidad de la existencia de una deficiencia relativa del sistema fibrinolítico en el enfermo objeto de nuestro estudio.

En la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) son frecuentes los fenómenos trombóticos,^{1,2} lo que constituye una causa importante de muerte.^{1,4} Gran parte de los conocimientos acerca de estas manifestaciones trombóticas se ha obtenido a partir de informes de casos aislados, revisiones estadísticas y estudios *posmortem*.⁴ No es un hecho excepcional que mediante el examen necrópsico se encuentren trombosis en las venas hepáticas y en la porta.^{1, 4,5}

La aparición del síndrome de Budd-Chiari (SBCH) como complicación de la HPN no es habitual. Existen muy pocos casos publicados en los que el diagnóstico se pudo realizar durante la evolución de la enfermedad.^{4,10}

En una investigación reciente, efectuada en pacientes con HPN en quienes se siguió la evolución de su enfermedad, se comprobó que la trombosis difusa de las venas hepáticas fue la complicación más grave y la causa más frecuente de muerte.⁴

En nuestra comunicación presentamos un enfermo con la asociación de HPN y SBCH y se emiten criterios sobre los mecanismos implicados en la predisposición a las trombosis de la HPN.

Informe del caso

Paciente R.I.Z.; sexo: masculino; raza: negra; edad: 26 años. En noviembre de 1973 ingresó en el Instituto de Hematología por presentar pancitopenia.

Los datos positivos encontrados en el examen físico fueron: palidez de las

Subdirector de asistencia médica. Instituto de Hematología e Inmunología. Calzada de Aldabó y Calle E, Altahabana, apdo. 8070, Habana 8.

Especialista en hematología. Instituto de Hematología e Inmunología. Departamento de anatomía patológica. Hospital docente "Enrique Cabrera".

³ Residente del departamento de anatomía patológica del hospital docente "Enrique Cabrera".

mucosas y una hepatomegalia que rebasaba 2 cm el reborde costal derecho a la inspiración profunda. No se palpó esplenomegalia. Durante su estadía se hicieron las siguientes investigaciones, hemoglobina: 7,9 g%; reticulocitos: 6%; 100 000 plaquetas/mm³; 4 100 leucocitos/mm³ con 66 segmentados y 34 linfocitos en el recuento diferencial. Eritrosedimentación 15 mm en la 1ra. hora. Hierro sérico 52 mcg%. En la extensión de sangre periférica se encontró hipocromía⁺⁺, anisocitosis⁺, poiquilocitosis⁺, macrocitosis⁺ y policromatofilia^{*}. El medulograma mostró una hiperplasia de la serie eritropoyética con integridad de los sistemas gránulo y megacariopoyético. La coloración de Perls en médula fue negativa.

En el cuadro pueden apreciarse las pruebas realizadas para investigar la hemostasia de acuerdo con las técnicas utilizadas en nuestro laboratorio.^{11,18}

La resistencia globular sin incubar fue: 0,15% la máxima, y de 0,45% la mínima. La incubada dio valores de 0,20% la máxima, y de 0,55 la mínima. Autohemólisis a las 24 horas 2,5% y 6,4% a las 48 horas, que se redujo a 3,1% con la adición de glucosa. Las pruebas de Coombs directa e indirecta, búsqueda de anticuerpos completos, incompletos tripsinados, anticuerpos antiplaquetarios y antileucocitarios, fueron negativas. La inmunidad, humoral y celular, investigada mediante las pruebas cutáneas, y la transformación linfoblástica inducida por la fitohemaglutinina, se encontraron normales.

La dosificación de Hb F fue 1% y la Hb A-, 3,5%. La electroforesis de hemoglobina se desplazó con un patrón AA. Las pruebas de Ham, Crosby y sucrosa eran intensamente positivas. Otras alteraciones observadas fueron: Hb plasmática: 8,2 mg%; haptoglobina: 25 mg%; deshidrogenasa láctica: 600 UI/L suero (normal 40-90); acetilcolinoesterasa de los hematíes: 0,05 U (normal 0,5-1); fosfatasa alcalina leucocitaria: disminuida; y hemosiderina en orina: positiva.

El resto de los exámenes complementarios: cardioplipina, urea, glicemia, orina, heces fecales, calcio, cobre, magnesio, enzimas eritrocitarias (glucosa 6- fosfato deshidrogenasa, piruvatoquinasa, glutation reductasa), fosfatasa alcalina sérica, transaminasas oxalacética y pirúvica, pruebas hepáticas de floculación, retención de bromosulfaleína, electroforesis de proteínas, electrocardiograma, y los estudios radiográficos de huesos y tórax, se encontraron dentro de límites normales.

De acuerdo con el estudio clínicohe-matológico se realizó el diagnóstico de HPN. Durante su hospitalización el paciente recibió varias transfusiones de glóbulos lavados y de dextrán de alto peso molecular (poliglukin). Después del alta se siguió atendiendo por consulta externa con tratamiento anabólico (metandrostenolona) a razón de 1 mg/kg/día. Durante un período de dos años fue atendido ambulatoriamente, durante el cual se normalizó, aunque se mantuvo el recuento de leucocitos, disminuidas las cifras de plaquetas y hemoglobina. Los medulogramas evolutivos no mostraron modificaciones significativas. En diferentes ocasiones requirió transfusiones de glóbulos lavados y de dextrán, por descensos de la hemoglobina secundarios a la acentuación de su proceso hemoglobinúrico

El 5 de marzo de 1975 el paciente fue nuevamente hospitalizado. Desde varios días antes presentaba dolor abdominal localizado en el epigastrio y región periumbilical que posteriormente se acompañó de vómitos y diarreas. Progresivamente el dolor se fue intensificando, por lo que acudió al cuerpo de guardia donde se decidió su ingreso. Al examen físico se apreció una deshidratación mínima, mucosas hipocoloreadas y ligero tinte icterico de las escleróticas. La palpación abdominal era dolorosa en el epigastrio. El hígado se palpaba 4 cm por debajo del reborde costal derecho, y la zona esplénica era mate a la percusión. El abdomen estaba ligeramente distendido con áreas de matidez que variaban

CUADRO
ESTUDIO EVOLUTIVO DE LOS FACTORES DE LA HEMOSTASIA

Parámetros	Valores normales	28-11-73	4-9-74	6-3-75	11-3-75
Tiempo de sangramiento (minutos)	1-3	1	2	2,5	
Tiempo de coagulación (minutos)	5-10	10	8	10	
Conteo de plaquetas ($\times 10^3$ mm ³)	150-350	100 000	42 000	38 000	
Retracción del coágulo	normal	normal	normal	normal	
Tiempo de protrombina (segundos)	14	15	15	16	
Protrombina residual (segundos)	>20	30	25	20	
Tiempo parcial de tromboplastina (kaolín) (segundos)	30-55	30	55	40	
Tiempo de trombina (segundos)	13			13	
Fibrinógeno (mg%)	200-400			200	
Factores (%)					
II	50-200			56	
V	50-200			76	
VII	50-200			100	
VIII	50-200			51	
IX	50-200			53	
X	50-200			70	
XI	50-200			50	
Plasminógeno U/ml	1,5-4			2,4	2,0
Productos de degradación de fibrina, fibrinógeno o ambos (mcg/ml)	hasta 10			6,4	1,6
Pruebas de paracoagulación					
Etanol	negativa			negativa	negativa
Sulfato de protamina	negativa			negativa	negativa

con la posición del enfermo, por lo que se planteó la existencia de líquido ascítico. Tensión arterial 150/90 mm Hg, pulso 88/minuto.

Complementarios de urgencia: hemoglobina: 7,8 g%; reticulocitos, 5%; plaquetas: 42 000/mm³; leucocitos: 14 400/mm³ (juveniles 1%, segmentados 78%, eosinófilos 1%, monocitos 8%, linfocitos 12%); 38 normoblastos/100 leucocitos; eritrosedimentación: 52 mm en la 1ra. hora. El examen de la extensión de sangre periférica mostró hipocromía⁺⁺, anisocitosis^{4^}, poiquilocitosis⁺⁺, macrocitosis⁺, punteado basófilo y escasos *target cells*. La glicemia, urea, orina y amilasa sérica estaban normales. En la radiografía de tórax no se encontraron alteraciones pleuropulmonares, y en el abdomen simple solamente se vio un aumento de la imagen hepática sin otros datos de importancia.

Al día siguiente de su ingreso comenzó con fiebre de 38°C, se produjo un aumento de la coloración icterica y la hepatomegalia. Se apreciaron orinas oscuras y la ascitis desarrolló una rápida evolución con gran distensión abdominal y una maniobra de Tarral francamente positiva. Se realizó punción abdominal y se extrajo un líquido ascítico de color amarillo cetrino con una densidad de 1 026, 3,4 g de proteínas/100 ml, 1 000 hematíes/mnr, 8 000 leucocitos/mm³ y una glucosa de 110 mg%. Los estudios realizados en el líquido para investigar bacterias, bacilos ácido-alcohol resistentes y hongos, fueron negativos. El estudio de la coagulación puede verse en el cuadro.

Otros exámenes realizados fueron: bilirrubina total: 4,5 mg%; directa: 3 mg%; transaminasa glutámica pirúvica: 41 UI; proteínas totales: 6 g%; serina 3,6 g%; inmunoelectroforesis de proteínas séricas con aumento de las inmunoglobulinas G y M. Los estudios microbiológicos seriados (hemocultivos, exudados nasofaríngeos, urocultivos y coprocultivos), cardiolipina, ionograma, orina, heces fecales, conteo de

Addis y determinación de amoníaco sanguíneo, fueron normales.

Con una nueva radiografía de abdomen simple se precisó un aumento de la opacidad abdominal, borramiento de la sombra de los psoas y ligera dilatación de algunas asas delgadas con edemas de sus pliegues.

En el esofagograma se vio una irregularidad del contorno mucoso con pequeñas imágenes laminares en los 2/3 inferiores compatibles con la existencia de várices en ese nivel.

Con estos elementos se estableció el diagnóstico presuntivo de trombosis de las venas suprahepáticas.

Se indicó laparoscopia, mediante la cual se extrajeron alrededor de 500 ml de líquido ascítico y se visualizó un hígado muy aumentado de tamaño, de color rojo violáceo, borde romo, superficie lisa y con engrosamiento de la cápsula; así como una esplenomegalia de coloración violácea. Había gran aumento de la vascularización en el nivel del epiplón mayor y del ligamento falciforme.

Se administró tratamiento con 50 000 U de fibrinolisina endovenosa cada 8 horas, durante 72 horas, anticoagulantes cumarínicos (dicumarol), diuréticos (espironolactoma) y antibióticos (metilina + ampicilina).

Evolutivamente el estado del paciente fue empeorando, y mantuvo una gran ascitis en tensión. A los 7 días de su ingreso presentó un estado disneico con 140 pulsaciones por minuto que cedió con la utilización de cedilanid por vía endovenosa. Tres horas después de este episodio el paciente falleció en un cuadro de muerte súbita.

Los hallazgos más significativos en el estudio necrópsico fueron: coloración icterica de todas las visceras y contenido ascítico. Aumento de la consistencia de los lóbulos inferiores de ambos pulmones que estaban friables y con un color pardo-rojizo en la superficie de corte. En la cavidad pericardial había escaso líquido de color amarillo; y en el



Figura 1. Se aprecian las venas suprahepáticas abiertas, con trombosis parietal de ramas medianas y finas. El hígado presenta numerosas áreas de necrosis y hemorragias.



Figura 2. Se observa la rama derecha de la vena porta con trombosis parietal, que ocluye parcialmente su luz.

miocardio y pericardio, punteado petequeal. Esófago con tracto venoso dilatado en sus 2/3 inferiores. El hígado pesaba 2 020 g, tenía un tinte pardo verdínico con la cápsula lisa y ligeramente engrosada. Se encontraba friable y con aspecto de nuez moscada. Las venas suprahepáticas presentaban múltiples trombosis murales que ocluían algunas ramas medianas y finas (figura 1). En la rama derecha de la vena porta se encontraron dos trombos parietales que bloqueaban parcialmente su luz (figura 2). El bazo pesó 215 g con aumento de su consistencia.

En el examen microscópico los resultados de mayor interés se limitaron al hígado, riñones y pulmones.

Hígado: desorganización celular centrolobulillar con algunas zonas de hemorragias y otras con necrosis. Varias de las

venas centrolobulillares estaban dilatadas, con fibrina y acúmulos celulares en su interior (figura 3). En las venas de fino calibre las trombosis ocluían totalmente su luz (figura 4). En el resto de las células hepáticas se observó tumefacción turbia, discreto balonamiento y duplicidad de los núcleos. Los espacios sinusoidales estaban dilatados con escasos elementos celulares y fibrina.

Riñones: degeneración hidrópica de los túbulos. En los túbulos colectores se comprobó un pigmento pardo que dio positiva la coloración de Perls (figura 5).

Pulmones: áreas de hemorragias alveolares y macrófagos cargados con hemosiderina (células cardíacas). Los vasos de fino calibre estaban congestionados y los tabiques alveolares discretamente engrosados.

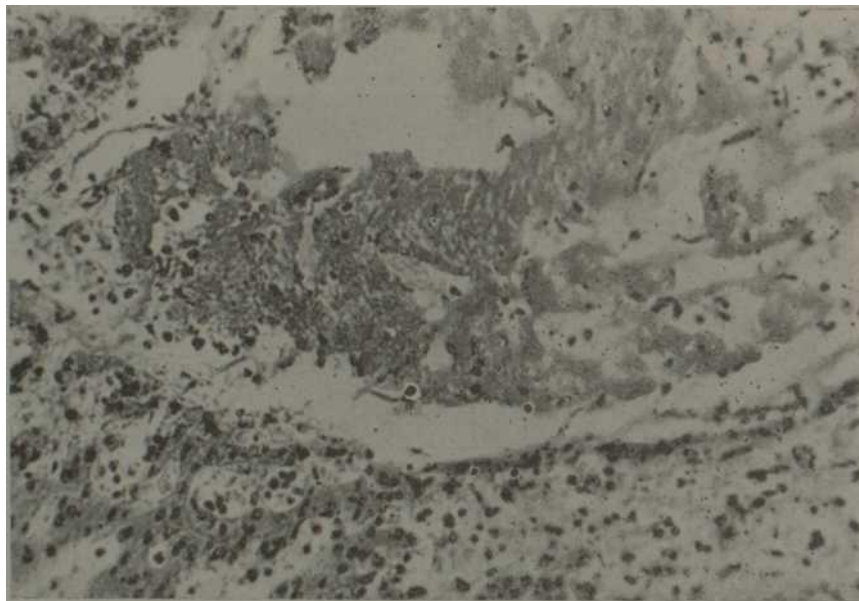


Figura 3. Vena centrolobulillar muy distendida con trombosis total. Los cordones de células hepáticas muestran desorganización, necrosis y hemorragias (hematoxilina-eosina, x 250).

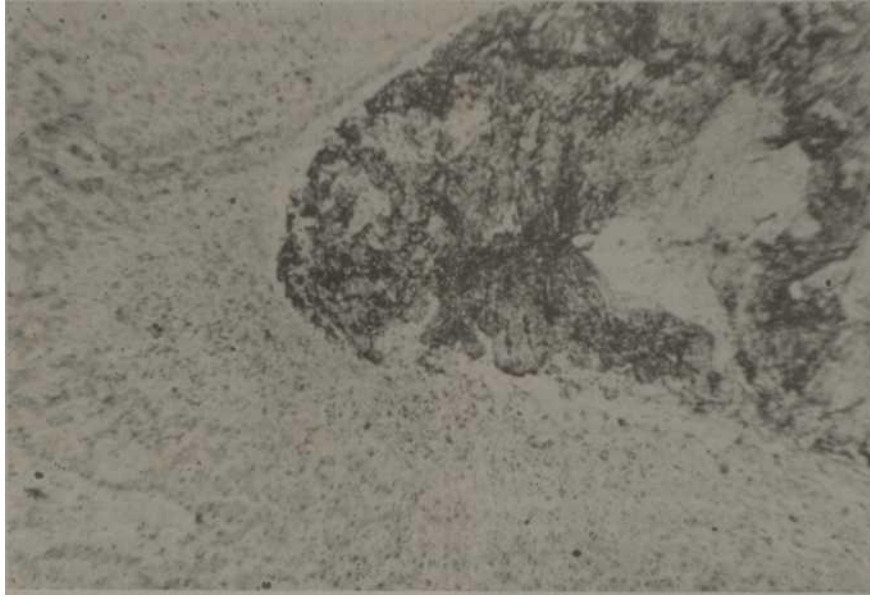


Figura 4. Trombosis total de las ramas finas de las venas suprahepáticas. (Tricrómica de Mallory, x 250).

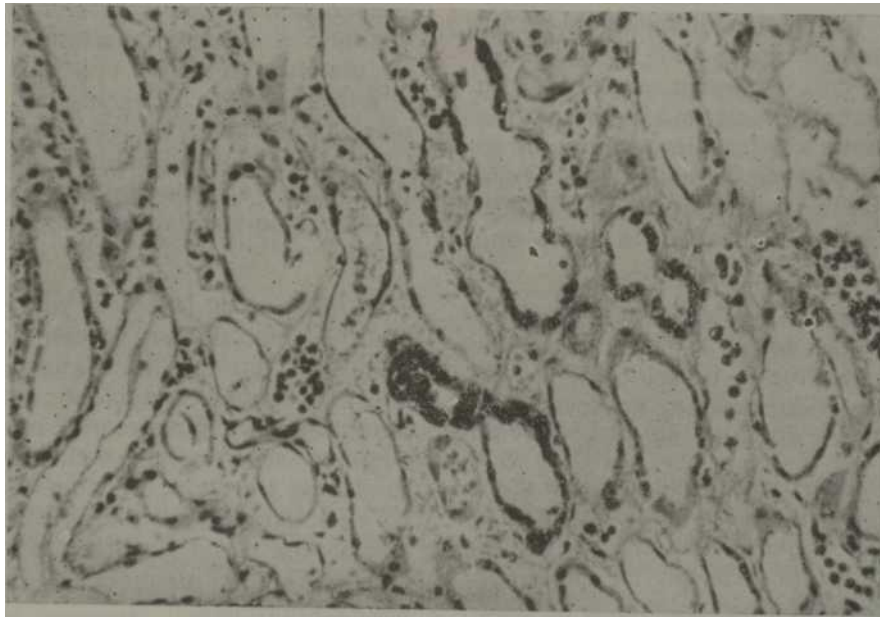


Figura 5. Presencia de hemosiderina en los túbulos colectores (Peris x 250).

DISCUSION

El síndrome de Budd-Chiari puede presentarse como una manifestación secundaria de diferentes enfermedades, pero en la mayoría de los casos informados no ha podido comprobarse ninguna condición predisponente. En un estudio exhaustivo realizado por *Parker*, la etiología de la oclusión venosa sólo pudo establecerse en un 30%.¹⁴ En el 20% de los pacientes publicados también se ha encontrado trombosis de la vena porta.¹⁴ En dicha revisión no aparece mencionada la HPN como causa de este síndrome. Los únicos procesos hematológicos incluidos fueron: policitemia vera, leucemia y anemia de hematíes falciformes.^{14,15}

El SBCH puede evolucionar en forma aguda y crónica. La primera se caracteriza por la aparición súbita de los síntomas y signos, y puede ocurrir la muerte en pocas horas o en las primeras cuatro semanas. En la crónica, las manifestaciones son de comienzo gradual y de progresión comparativamente lenta; la muerte se produce después de varios meses o incluso años.¹⁵

En muy pocas comunicaciones se ha hecho mención de la HPN como causa del SBCH.^{4,6,10} De estos pacientes, en unos, la evolución de la enfermedad ha sido en forma aguda; mientras que otros han manifestado la forma crónica. El desarrollo de la enfermedad en nuestro paciente permite clasificarlo como una variedad aguda.

El hallazgo de várices esofágicas en el SBCH asociado a HPN es poco frecuente.⁴ El contenido proteico del líquido ascítico ha sido descrito en forma variable por los distintos autores.^{4,5,7,10}

En la HPN las trombosis son una complicación frecuente. La mayoría se producen en el sistema venoso y, excepcionalmente, en el arterial. La causa de esta predilección, en cuanto a la localización, se mantiene desconocida.⁴ Los sitios más frecuentes son las venas hepáticas, porta, mesentéricas, cerebrales, esplénicas, pulmonares y las de los brazos y piernas.^{1,4} Otras localizaciones menos comunes, detectadas generalmente

mediante la necropsia, son: la vena cava inferior y la₃ suprarrenales, pancreáticas, hemorroidales, vesicales, peripélvicas, peneanas, cervicales, ganglionares, cutáneas, y las de las vesículas seminales.^{1-4,7} En esta entidad, prácticamente en cualquier territorio venoso se ha podido comprobar trombosis.

La fisiopatología de estos fenómenos trombóticos ha sido objeto de excelentes revisiones por parte de varios autores.¹⁻⁴

En diferentes artículos se ha planteado la existencia de un estado de hipercoagulabilidad representado por un tiempo parcial de tromboplastina muy acortado, con un aumento de la generación de trombina y de la actividad de algunos factores plasmáticos de la coagulación (I, II, V, VIII). Sin embargo, estos resultados han sido variables según los distintos autores.^{1,4,16,17}

En muchos enfermos con HPN se ha encontrado trombocitopenia, lo que ha dado lugar a que se interpretara como consecuencia de un hiperconsumo secundario a una coagulación intravascular diseminada (CID), una lisis trombocitaria excesiva o fenómenos de hipoplasia medular.¹⁷ En nuestro caso, la CID y la hipoplasia medular pueden ser descartadas atendiendo a las pruebas de la coagulación y medulograma realizados.

La mayoría de las veces no se han encontrado alteraciones funcionales de las plaquetas. En una casuística reciente, sólo se registró un paciente con una hiperagregación plaquetaria moderada.¹⁷ Algunos autores han señalado que la tendencia trombótica en la HPN guardaba relación con productos plaquetarios circulantes como resultado de una lisis excesiva de las plaquetas.^{2,17} Esto no ha sido comprobado.¹⁷

Se ha sugerido que los hematíes de la HPN se encuentran comprometidos directamente en la producción de las trombosis, ya que

ellos son capaces de liberar grandes cantidades de sustancias tromboplásticas.^{1,1} Asimismo pueden intervenir, de forma mecánica, y favorecer la trombosis mediante la oclusión vascular con los estromas celulares.¹⁻⁴

Otra posibilidad que se ha planteado es que el sistema activador de la fracción C.₁ del complemento actúe sobre las plaquetas de la HPN, sensibles al complemento, y facilite la formación de trombos.^{4,18} Además se ha considerado la existencia de un mecanismo neutralizador del estado de hipercoagulabilidad, del cual podrían formar parte las antitrombinas y la exaltación de los mecanismos fibrinolíticos.¹⁷ La disminución de la actividad fibrinolítica se ha evaluado como un factor predisponente a las trombosis.¹

A favor de estos criterios están los pacientes en que se han encontrado niveles muy elevados de los productos de degradación de la

fibrina, fibrinógeno o ambos, con valores disminuidos del plasminógeno y el hallazgo de un tiempo de lisis de la euglobulina muy prolongado en un enfermo con la asociación del SBCH y HPN.^{7,17}

En nuestro caso las pruebas que medían la actividad fibrinolítica se encontraban normales. Sin embargo, si tomamos en cuenta la existencia de una fibrinólisis aumentada en algunos sujetos con HPN y los criterios patogénicos antes referidos, no podemos excluir que este grado de fibrinólisis, no alterada con respecto a los controles normales, fuese insuficiente para prevenir la trombosis. Ello equivaldría a una deficiencia fibrinolítica relativa.

Como puede apreciarse, hasta el momento actual no existe una teoría plenamente comprobada que explique la predisposición a las trombosis de la HPN.

SUMMARY

Hernández Ramírez, P. et al. *Budd-Chiari's syndrome as complication of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

A case of a patient with an association of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and Budd-Chiari's syndrome (BCS) is described. BCS evolution ways are stated and mention is made to patients with this association who are described in medical literature. Comments on different mechanisms capable of favoring the thrombotic phenomena in the PNH are made, and the possibility of existence of a relative deficiency in our studied patients' fibrinolytic system is discussed.

RESUME

Hernández Ramírez, P. et al. *Syndrom de Budd-Chiari comme complication de la hémoglobulinurie paroxystique nocturne*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

On décrit le cas d'un patient porteur de l'association de hémoglobulinurie paroxystique nocturne (HPN) et le syndrome de Budd-Chiari (SBCH). Les formes d'évolution du SBCH sont signalées ainsi que les cas avec cette association renseignés dans la littérature. Les différents mécanismes capables de favoriser les phénomènes thrombotiques dans la HPN sont commentés ainsi que la possibilité de l'existence d'une déficience relative du système fibrinolytique du malade étudié.

SpHaHjTac Pauapac n. n jip.. CИHБPOM Eenji-Knapii icait ocJiOKHeHHe hohhoH na- p₂Kci3?:ajtHo;“i reMor.ioCimyp.'iH. rov cub Mefl]5: f>, 1^76

laSTCH onncamie namieHTa HOc:TejiH ho'f.hof: nap0Kc:i3Majii>H0i; reMorjioCHHjipim c0EMecTH0 c CHHPOMOM Eemia-liiapii. CTa3ZTCf: Donpoc o .opr.iax 3eojimluc: kuh- jioo'ia. ii nepeMucjiH'.oTCH cjiy^an 3a6ojieDaHiin 3THM co'eTamieM iui> opiaipoBaHHie e iieiuwHHOKO.. ^pTepaType. Kon.ieHTHpyDTCl pa3jinMHKe MexaHH3Mu, cnocooHHue COJieilCTBOEaTB TD0m603HHM HBjieHHM Hpil HOHHOU napOKCH3MaJIBHO.l reME>rJIOOIHJ' pmi, H paCCMaTpHBaeTCH E03MOjKH0CTI> OTHOCITejn>HOi. HejIOCTaTOMHOCTII (pJIOpHHO- juiTOTecKOli cHCTeMU b jiccjienyeMBX Har-m 6ojibhx.

BIBLIOGRAFIA

1. *Dacie, J. V.* The Haemolytic Anaemias. Congenital and Acquired. Part IV. 2 ed p. 1128 J. & A. Churchill Ltd, London, 1967.
2. *Crosby, VJ. H.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* 8: 769, 1953.
3. *Crosby, W. H.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A classic description by Paul Strübing in 1882, and a bibliography of the disease. *Blood* 6: 270, 1951.
4. *Peytremann, R. et al.* Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with particular reference to Progressive, diffuse hepatic venous thrombosis. *Ser Haematol* 5: 115, 1972.
5. *Heitzman, E. J. et al.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with haemosiderin nephrosis. *Am J Clin Pathol* 23: 975, 1953.
6. *Refvem, O.; Ytrehus, K.* Budd-Chiari syndrome in Marchiafava Micheli disease. *J Oslo City Hosp* 9: 207, 1959.
7. *Horler, A. R. et al.* Budd-Chiari syndrome as a complication of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Postgrad Med J* 46: 618, 1970.
8. *Perreau, P. et al.* Syndrome de Budd-Chiari avec thrombose des veines crâniennes au cours d'une maladie hémolytique de Marchiafava-Micheli. *Sem Hop Paris* 44: 2555, 1968.
9. *Payne, P. E. et al.* Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria parturition complicated by presumed hepatic vein thrombosis. *J Obstet Gynaecol Br. Commonw* 75: 1066, 1968.
10. *Falchuk, Z. M.; Leventhal, B. G.* Budd-Chiari syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Dig Dis* 18: 900, 1973.
11. *Almagro, D. et al.* Trastornos de la coagulación en la sepsis del niño. *Sangre*. 18: 467, 1973.
12. *Almagro, D. et al.* Parahemofilia. (Déficit congénito de Factor V). Reporte de un caso. *Rev Invest Clin (México)*. 26: 175, 1974.
13. *Hernández, P. et al.* Association of type II congenital dyserythropoietic anaemia and von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 29: 453, 1974.
14. *Parker, R. G. F.* Occlusion of the hepatic veins in man. *Medicine* 38, 369, 1959.
15. *Jones, Ch. A.* Enfermedades de los vasos sanguíneos hepáticos. En Bockus, H. L. Gastroenterología. Vol III, 2a ed. pág. 459, Salvat Editores, S. A., Barcelona, 1968.
16. *Mewcomb, T. F.; Gardner, F. H.* Thrombin generation in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Brit. J. Haemat.* 9: 84, 1963.
17. *Raichs, A. et al.* Los factores de hemostasia en la hemoglobinuria paroxística nocturna. Estudios seriados en cinco casos. *Sangre*. 18: 489, 1973.
18. *Götze, O.; Müller-Eberhard, H. J.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hemolysis initiated by the C.. activator system. *New Engl. J. Med* 286: 180, 1972.