

HOSPITAL DOCENTE CLINICOQUIRURGICO "JOAQUIN ALBARRAN"

Aplasia medular en el curso de la hemoglobinuria paroxística nocturna.
Presentación de un caso y consideraciones acerca de la entidad

Por los Dres.:

JESUS GANDUL PEREZ† y ADALBERTO FORTUN PRIETO‡

Gandul Pérez, J.; A. Fortún Prieto. *Aplasia medular en el curso de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Presentación de un caso y consideraciones acerca de la entidad.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Se presenta un caso de aplasia medular grave durante la evolución de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HIN) y se revisa la bibliografía en este sentido. A nuestro paciente se le diagnosticó de inicio una hipoplasia medular por drogas y durante sangramiento digestivo, al instituirse terapéutica con Fe, se provocó una crisis hemoglobinúrica, lo cual ha sido informado con anterioridad. Se insiste en las relaciones teóricas entre HPN, anemia aplásica y leucemia aguda y coincidimos con la idea de una posible vía común en la patogénesis de estas entidades y su inclusión dentro del síndrome mieloproliferativo.

INTRODUCCION

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) se considera comúnmente como descrita por primera vez por *Marchiafava y Micheli* en 1911 y reconocida clínicamente en 1928; sin embargo, ya desde 1882, *Paul Strübing* hizo una descripción de un caso típico de esta entidad y anteriormente otros médicos europeos como *Gull y Stolnikow* informaron otros casos que, no obstante, fueron catalogados dentro de las hemoglobinurias a frigore¹.

Clásicamente se incluye a esta enfermedad dentro del grupo de las anemias hemolíticas adquiridas; sin embargo, si seguimos el criterio establecido por *Damashek*: ... no sólo se trata de una anemia hemolítica..sino que podemos considerarla como el resultado de un daño medular (no reconocido aún) que se nos presenta, al menos

† Profesor de medicina interna. Jefe del servicio de medicina interna. Hospital clínicoquirúrgico "J. Albarrán". Ciudad de La Habana.

...

‡ Residente de primer año de medicina interna. Hospital clínicoquirúrgico "J. Albarrán". Ciudad de La Habana.

durante un tiempo de su evolución, como la proliferación y perpetuación de un clono celular anormal sensible a los cambios plasmáticos de pH.^{2'-3}

Desde las primeras descripciones se reconoció el horario nocturno de la hemólisis en estos enfermos, lo cual se atribuyó al pH acidótico durante el sueño, justificado ello por el hecho de que la emisión de orina "oscura" típica de la enfermedad (hemoglobinuria), se produce sólo en la primera micción del día, cambiando su horario si se altera el ritmo del sueño.

Se ha demostrado deficiencia de acetilcolinesterasa en los eritrocitos de pacientes con HPN, sin embargo, la función de esta alteración como causa primaria de la enfermedad no es universalmente aceptada; igualmente, por microscopia electrónica se han encontrado alteraciones de la membrana celular de los eritrocitos anormales que son casi constantes en la enfermedad.

A pesar de ello, la alteración primaria se desconoce aún.

La tendencia actual consiste en incluir la entidad dentro del síndrome mieloproliferativo (junto a la policitemia vera, eritroleucemia, trombocitosis idiopática, etc.) y han sido varios los trabajos en los cuales se establece la relación (que aún es teórica) entre anemia aplásica, leucemia aguda y HPN.⁴ Se han descrito pacientes, bien estudiados, con aplasia medular por medicamentos que desarrollaron HPN; igualmente, pacientes con HPN han presentado al final de su evolución leucemia aguda.^{4'6}

La explicación sería, por un lado, que la HPN aparecería cortio una proliferación de un clono celular anormal y autoperpetuable en la fase de recuperación de una anemia aplásica, y del otro, que la HPN fuera una alteración producida por un daño medular que ocasiona lesión predominantemente sobre el sistema eritropoyético (aunque siempre se acompaña de alteraciones de los otros sistemas como trombocitopenia, neutropenia y alteraciones cualitativas de los leucocitos) y evolutivamente desarrolla el cuadro final de una leucemia aguda. Es interesante que los casos de HPN que desarrollaron leucemia aguda fueron presentando negativización de las pruebas específicas de la primera a medida que se instalaba definitivamente la segunda.⁵

En este trabajo presentamos un caso de HPN, que durante su evolución presentó una aplasia medular grave y discutimos las posibles implicaciones de esta asociación basados en lo publicado hasta el momento y en nuestra opinión personal.

MATERIAL Y METODO

Presentación del caso

Se trata de un paciente del sexo masculino, de la raza blanca, de 34 años de edad, con antecedente de trastornos neuróticos y de llevar tratamiento con ansiolíticos, así como algunos síntomas digestivos dados por acidez post— prandial y dolor epigástrico, el cual 20 días antes de su ingreso comenzó a presentar astenia progresiva y palidez, por lo cual concurrió al hospital, donde se le detectó una anemia que comenzó a estudiarse.

No presentaba antecedentes familiares de interés.

En los primeros complementarios realizados se detectó como datos de importancia una Hb de 5,6 g/100 ml y un conteo de leucocitos de 3 000/mm³, en el diferencial había un 15% de segmentados neutrófilos, 32% de linfocitos y 3% de monocitos; las plaquetas fueron de 42 000/mm³; el colesterol fue de 183 mg/100 ml, la urea de 42 mg/100 ml y la glicemia de 91 mg/100 ml; el conteo de reticulocitos fue de 4,2%. Las constantes corpusculares fueron: VCM de 100 micras³, HCM de 27 y CHCM de 27%; la eritrosedimentación fue de 50. En la radiografía de tórax no había alteraciones, así como en el urograma descendente; el Rx de esófago, estómago y duodeno mostró una espasticidad al nivel de la segunda porción del duodeno, con engrosamiento de los pliegues de la tercera porción. Inicialmente el hierro sérico no se estudió por dificultades técnicas.

Posteriormente se detecta bilirrubinemia indirecta de 1,33 mg/100 ml. El coagulograma realizado fue normal, excepto la trombocitopenia ya encontrada. La prueba de Coombs directa e indirecta fueron negativas, así como la resistencia globular.

Los hemogramas sucesivos mostraban una anemia que oscilaba entre 6 y 7 g/100 ml «le flb, moderada leucopenia y un diferencial con un 45—50% de polisegmentados neutrófilos.

Se realizó un medulograma donde se constató la presencia de una doble población eritrocitaria con anisocitosis y poiquilocitosis, con hiperplasia marcada del sistema eritrocitario; el sistema reticulohistiocitario tenía una hiperplasia ligera, el megacariocitopoyético estaba ligeramente deprimido, así como el granulopoyético; el azul Prusia en médula fue negativo.

El tratamiento consistió en vitamina B—12, ácido fólico, esteroides y anabólicos, y fue dado de alta con cifras de hemoglobina de 7,2 g/100 ml. No se administró transfusión sanguínea durante este ingreso.

Se planteó el diagnóstico de hipoplasia medular por medicamentos, pues el paciente ingería grandes cantidades de dipirone, por presentar abscesos periapicales múltiples.

Fue seguido por consulta externa, donde se realizó electroforesis de proteínas que mostró una disminución ligera de las alfa—2, beta y gamma. Los leucocitos se mantuvieron entre 4 500 y 5 000/mm³ con un diferencial de un 27—34% de neutrófilos. Las plaquetas ascendieron a 140 000/mm³ un mes después de llevar el tratamiento.

Pasados seis meses es ingresado nuevamente por presentar cifras de Hb de 4,6 g/100 ml, hematócrito de 16 Vol% y leucocitos de 4 200/mm³. Presentaba disnea de esfuerzo moderado y palpitations. En esta ocasión refería sangramiento rectal ligero al defecar. Al examen físico no se encontró esplenomegalia, tenía un soplo sistólico suave en foco aórtico, así como un leve tinte icterico de piel y escleróticas.

El estudio de la sangre periférica fue semejante a los anteriores, excepto el descenso brusco en las cifras de hemoglobina. El conteo de plaquetas fue de 180 000/mm³ con pocas variaciones durante el tiempo del ingreso; el hierro séri-

co estaba en valores de 42 mg/100 m^l, la bilirrubina se mantuvo con elevación moderada de la fracción indirecta. Los reticulocitos fueron del 5%. En el medulograma realizado esta vez las alteraciones eran muy similares al anterior, excepto que las constantes corpusculares eran esta vez microcíticas hipocrómicas.

Se comenzó a administrar hierro parenteral, lo cual provocó una caída brusca de la hemoglobina a valores de 3,6 g/100 ml y aparición de orinas oscuras (color carmelita muy intenso) mucho más evidentes en la primera micción 00^h la mañana y se planteó entonces el diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna. Se realizó búsqueda de hemosiderina en orina, la cual fue fuertemente positiva, siendo igualmente positivo el *test* de insulina. Los *tests* de Ham, Crosby, y sucrosa, fueron negativos, al igual que los anticuerpos incompletos, *test* de Brewer y resistencia globular incubada y sin incubar. Es de señalar que estas pruebas se realizaron recién transfundido el paciente.

Después de llevar tratamiento con prednisona y anabólicos el paciente fue dado de alta con cifras de Hb de 6,6 g/100 m^l.

Se mantuvo con tratamiento esteroideo (20 mg de prednisona al día) durante tres meses sin síntomas, hasta que en ocasión de un viaje comenzó a observar que orinaba nuevamente "oscuro" por la mañana y comenzó a notar decaimiento progresivo, palidez, disnea de esfuerzo y palpitaciones.

Al ingreso se realizó fórmula genética de los eritrocitos para administrar transfusiones de glóbulos lavados. Se comenzó a administrar poliglukin, transfusiones y prednisona en dosis de 60 mg/día. A los diez días de ingresado, la Hb se mantenía entre 3^g y 4 g/100 m^l, con un diferencial similar a los anteriores. Las cifras de plaquetas eran de 55 000/mm³, las constantes corpusculares eran marcadamente microcíticas. Después de trece días de ingresado presentó una crisis de taquicardia paroxística supraventricular acompañada de lipotimia y disnea intensa, lo que obligó a digitalización rápida. El día 16 del ingreso comenzó a presentar picos febriles de 39 y 40 grados centígrados y toma gradual del estado general producto de una grave infección a punto de partida odontógena. Se instituyó rápidamente tratamiento intensivo con antibióticos, así como la administración de glóbulos lavados, masa leucocitaria y concentrado de plaquetas. La hemoglobina cayó a 2,3 g/100 ml, los leucocitos llegaron a cifras de 450/mm³ con un 0,3% de segmentados neutrófilos y las plaquetas fueron de 10 000/mm³, lo que planteó el diagnóstico de aplasia medular grave con toma de los tres sistemas.

El paciente se mantuvo en este estado durante cinco días, durante los cuales se trató con ceforán y gentamicina, hidrocortisona y androgenona, acompañado de transfusiones seriadas de glóbulos lavados, leucocitos y plaquetas.

Al sexto día la fiebre comenzó a ceder y el séptimo comenzaron a aparecer en la periferia células jóvenes de la serie granulocítica, evidencia de una posible recuperación medular.

Los leucocitos aumentaron ligeramente hasta valores de 2 500/mm³ con un 40—50% de segmentados neutrófilos, las plaquetas se mantuvieron entre 10 000 y

15 000/mm³, llegando posteriormente a 28 000/mm³. En el hemocultivo *e obtuvo crecimiento de una *Pseudomona* resistente a todos los antibióticos, excepto a la estreptomycinina.

En los días sucesivos la Hb continuó elevándose hasta llegar a cifras de 9,2 g/100 ml, en que dejó de administrarse glóbulos. Este aumento continuó posteriormente hasta cifras de 11 g/100 ml con un hematócrito de 37 Vol %.

Durante este período concomitó un proceso bronconeumónico que cedió con el tratamiento antibiótico y de sostén.

El estado general del paciente mejoró considerablemente, sus mucosas eran *normo*-coloreadas, no había fiebre ni signos de infección. Se mantuvo una leucopenia moderada con trombocitopenia de alrededor de 15 000/mm³.

El paciente fue egresado con cifras de Hb de 10,3 g/100 ml, conteo de plaquetas de 20 000/mm³ y 1 850 leucocitos/mm³ con un 26% de segmentados neutrófilos, 19% de linfocitos y un 1% de células "inmaduras".

Cuatro días después del alta, al levantarse, presentó un acceso de tos intenso con sangramiento masivo, falleciendo en un cuadro de *shock* hipovotémico. No se obtuvo autorización para la necropsia.

DISCUSION

Se han informado varios casos de HPN terminando en leucemia aguda indiscutible y numerosos han sido los informes de pacientes con aplasia medular, que evolutivamente presentaron HPN típica.

Nuestro paciente "debutó" como una hipoplasia medular (aparente) y se hizo el diagnóstico posteriormente de HPN, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio. Vimos cómo, a pesar de que las pruebas clásicas de Ham, Crosby y suciosa fueron negativas, el *test* de la insulina fue persistentemente positivo (creemos que en ello hayan influido las transfusiones administradas antes de realizar las pruebas), demostrando la sensibilidad de los eritrocitos del paciente a la activación del complemento a partir de la vía alternativa del C₃.⁷

El cuadro clínico fue muy sugestivo desde su segundo ingreso. Teniendo en cuenta el color de la orina, el ritmo de la hemoglobinuria y la hemosideruria permanente aún fuera de las crisis y unido a ello el carácter hipocelular de la médula con la hiperplasia del sistema eritroide, el azul de Prusia positivo en orina y negativo en médula, así como la bilirrubinemia con reticulocitosis, podemos establecer el diagnóstico de HPN, confirmado posteriormente por el hallazgo de una prueba de inulina positiva en dos ocasiones.

Se ha planteado que la HPN es una lesión medular global, en la cual los leucocitos también están afectados, aunque no dominan el cuadro hemático (evidencia de ello es la leucopenia persistente) y se ha demostrado que los granulocitos de estos enfermos poseen una alteración dada por disminución de la quimiotaxis en presencia de complemento activado, es más, "es sugestivo que este defecto de la quimiotaxis incluya solamente a un clono celular, de forma similar a lo que ocu-

rre con la lisis de los eritrocitos";* ello provoca una pobre respuesta defensiva contra infecciones-bacterianas, virales o micóticas, tan frecuentes en estos enfermos. Nuestro paciente, con una sepsis odontógena crónica grave, en el transcurso de la enfermedad y durante una de sus crisis presentó una grave exacerbación de la misma, con septicemia grave y acto seguido se presentó una depresión global de la hematopoyesis medular.

Cabrían dos explicaciones: primero, que la lesión medular fuera una consecuencia de la gran cantidad de toxinas bacterianas circulantes, y la insuficiencia medular se debiera a una inhibición tóxica durante una sepsis grave; segundo, que la sepsis no fuera causa, sino consecuencia de una aplasia medular que apareció durante la evolución de su enfermedad reconocida: la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Al producirse una infección, el organismo dispone de un sistema complejo de autodefensa, en el que es importante la activación del sistema del complemento (por cualquiera de sus dos vías, clásica o alternativa),^{9,11} la cual se produce normalmente por medio de una "cascada" que se activa en presencia de complejos antígeno—anticuerpo, produciendo finalmente lisis de la membrana celular y liberación de cierta cantidad de compuestos intermediarios del proceso inmunológico (leucotaxinas. etc.). En los pacientes con HPN sucede lo mismo, con la diferencia de que esta activación del complemento inhibe más que activa la función de migración quimiotáctica de los leucocitos y además, acelera la hemólisis del clono eritrocitario anormal.⁸

Si la infección aguda hubiera sido el primer hecho en nuestro paciente, no podríamos explicar la marcada anemia por una hemólisis acelerada, ya que durante este período el paciente no presentó hemoglobinuria evidente, y tendríamos por tanto que aceptar que el "fallo" fundamental estaba en la formación de elementos formes por la médula ósea, ya que también estuvo presente una leucopenia con trombocitopenia grave.

Tenierido en cuenta la secuencia con la que ocurrieron los hechos en nuestro paciente y valorando los conceptos actuales sobre la HPN y sus relaciones con la aplasia medular y leucemia aguda, nuestro paciente, con certeza ilustra un caso de aplasia medular durante la HPN.

Aún no se ha informado ningún caso que incluyera el "espectro" completo de artémia aplásica—HPN—leucemia aguda, nuestro paciente se mantuvo después de su recuperación con un porcentaje mínimo de células "jóvenes" en periferia, sin embargo, si él era un "candidato" a presentar una leucemia aguda en la fase final de su evolución, es algo que no podremos conocer.

CONCLUSIONES

1. Un estado de pancitopenia es una de las formas de debut de la HPN y así ocurrió de hecho en nuestro paciente.
2. A pesar de que se consideran clásicos los *test* de Ham y Crosby para el diagnóstico de HPN, en un paciente recién transfundido los mismos pueden negativizarse, a pesar de que todos los indicios sugieran el diagnóstico de HPN, lla-

ma la atención de que el *test* de insulina fue positivo en dos ocasiones, al realizarse simultáneamente con ellos.

3. La aplasia medular puede no sólo ser una condición previa para la aparición de HPN, sino que es posible la misma durante la enfermedad.

SUMMARY

Gandul Pérez, J.; A. Fortún Prieto. *Medular aplasia during paroxysmal nocturnal hemoglobinuria course. Presentation of one case and considerations about this entity.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Severe medular aplasia case during paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) course is presented, and bibliography about this subject is reviewed. Initially, medular hypoplasia due to drugs was diagnosed to our patient, and during digestive bleeding, when Fe therapeutical institution, an hemojobinuria crisis was provoked, which has been previously reported. Stress upon theoretical relationships among PNH, aplasic anemia, and acute leukemia is made, and we coincide with the idea of a possible pathogenesis common via for these entities and their inclusion within myeloproliferative syndrome.

RÉSUMÉ

Gandul Pérez, J.; A. Fortún Prieto. *Aplasia médullaire cu cours de ITiémoglobinurie paroxystique nocturne. A propos d'un cas et remarques concernant cette entité.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Il s'agit d'un cas d'aplasie médullaire grave pendant l'évolution de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN); la bibliographie concernant ce sujet est revue. Ce patient a été diagnostiqué au début comme porteur d'une hypoplasie médullaire par drogues, et pendant un saignement digestif, lors d'instituer une thérapeutique avec du Fe, on a provoqué une crise hémoglobinurique, ce qui a été déjà rapporté. L'accent est mis sur les relations théoriques entre l'HPN, l'anémie aplastique et la leucémie aiguë; les auteurs coincident avec le critère d'une possible voie commune dans la palhogenèse de ces entités et de leur inclusion dans le syndrome myélopro- lifératif.

PISEME

rtósy.* llepec, X.: A. \$opTyH IIpHeTo. MosroBaa axuia3aa np* «OTOofl napoKCHCTH'qscKoà reMorJioùaHypaa. CooómeKHe oüjiuro cj2
S 38M8H8HE# 0 3a<50Jl8BaHHJl. Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

B HacpoÆM# petioTe npejuJa&KHeToa HH\$epMamiK oc 0~:~0 cury - xo3roBofl aiLia3M onacHofl BOBF8MH oesBartu; H a a p o K OHCTMH8CKO0 reMorjtoùEHypiiH (HUT), a TaKxe epobojhtch ofoop- ÔHÛjEorpaiaaa, CBH38HHOH C 3THM 3a<5oJieBattaeM. Hameiyy nanaeH- Ty nariBOHa'ajti.HO <3hi nooraBJieH aarH03 mo3Tobo2 raz:~Jia3HJi, BH3B8HH03 MOCKaT0ÆbHHJOi M8JUUIIM8HTaUil S BO BpeKH MJT"~r^HO-
KBme^Horo KpoBOTeqeHjm api jeneHU c nono«!»!) ?«

b8h reMor.icrtfiHTOTHOBKí! Knmac, o 10M osáo cootí^8HC pasea, ia cyanB«9M Ha
cooTHom^RHH reopaTa^BCKOM Me*my HUT, aruiacTa^ac kbm moíio'cronaey ?.
oct;hm :58./iokdobb8M a va sorviackH c yp-:eHa- 9M o no '•• •> in- ' :!8M rr-TB
nra naToreH63e a Tax 3a<5ojieBáHHj? z H" BIUI'i ilj.. ;j ' ■-. 'KH
MaejIOnrXUIB!p«P8THBHO rO CHimpoMa.

BIBLIOGRAFIA

1. *Crosby, W.* Historical review of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Blood tí 270, 1951.
2. *Damashek, W.* Foreword and proposal for considering paroxysmal nocturnal hemoglobinuria a "candidate" myeloproliferative disorder. Blood 33: 263, 1969.
3. *Damashek, W.* What do aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobin., and "hypoplastic" leukemia have in common. Blood 30: 251, 1967.
4. *Jenkins, D.E.; R.R. Hartmann.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute myeloblastic leukemia. Blood 33: 274, 1969.
5. *Holden, I.); Lichtman H.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with acute leukemia. Blood 33: 283, 1969.
6. *Kaufman R.W. y otros.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute granulocytic leukemia. Blood 33: 287, 1969. »
7. *Angulo P. y otros.* El test de la insulina como nuevo método de "screening" para el diagnóstico de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sangre 18: 515, 1973.
8. *Craddock, R.P.* Respuesta de los granulocitos a la activación del complemento sérico en la H.P.N. Blood 47: 931, 1976.
9. *Bull, A.* Nomenclatura del complemento. Wild High Org 39: 935, 1968.
10. *Mayer, M.M.* The Complement System. Sci 229 : 54, 1973.
11. *Gelfand, h'.W. et al.* Deficiencia inmunitaria. Valoración, diagnóstico y tratamiento. Clínicas Pediátricas de Norteamérica, p. 745. Nov, 1974.

Recibido: 11 de noviembre de 1980.

Aprobado: 12 de febrero de 1981.

Dr. *Jesús Gandul Pérez*
Avenida 26 y Boyeros
Ciudad de La Habana.