

HOSPITAL DOCENTE COVADONGA

## ***Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (enfermedad de Marchiafava-Micheli)<sup>28</sup>***

**Por el Dr.:**

JOSÉ A. FERNÁNDEZ SACASAS<sup>29</sup>

Fernández Sacasas, J. A. *Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (enfermedad de Marchiafava-Micheli)*. Rev. Cub. Med. 11: 4, 1972.

Se presenta un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna (H.P.N.) en una enfermera de 37 años de edad, destacándose las manifestaciones cardinales de la enfermedad, así como los criterios diagnósticos disponibles para su identificación: en particular, las pruebas de *Ham*, de *Crosby* y la de sucrosa. Se demostró la presencia de hemoglobinemia y de anaptoglobulinemia, al igual que de hemosiderinuria. La sobrevivencia del hematíe con Cr<sup>51</sup> y la eritroquinética con Fe<sup>59</sup> fueron estudiadas mostrando aparte de un marcado acortamiento de la vida media del eritrocito, una insuficiencia relativa de la eritropoyesis al igual que eritropoyesis extramedular discreta. Se señalan distintos factores desencadenantes de los accesos hemoglobinúricos, principalmente las transfusiones de sangre total y la feroterapia, ambos observados en nuestro caso. Asimismo, se destaca la necesidad de un alto índice de sospecha para el diagnóstico temprano de esta afección, la cual puede simular una gran variedad de trastornos hematológicos.

Entre las numerosas causas de anemia hemolítica adquirida (a.h.a.) la hemoglobinuria paroxística nocturna (H.P.N.) se destaca, por distintas razones, con perfiles muy singulares.

**En primer lugar, el trastorno a pesar de ser adquirido reconoce origen en un defecto intracorpúscular: los hematíes del paciente cuando son transfundidos a un receptor sano muestran una vida media acortada, sano cuando se transfunden al paciente sobreviven normalmente.<sup>10</sup> Este hecho es verdaderamente excepcional para una a.h.a., la mayoría de las cuales son debidas a un defecto extracorpúscular (Cuadro No. 1). mientras que los hematíes de un donado**

**Aparte de la H.P.N., son contadas las a.h.a. de causa intracorpúscular: Las asociadas a metaplasia mieloide agnógena, a anemias hipoplásticas- y a la intoxicación plúmbica. En estos trastornos el componente hemolítico es completamente secundario, sobresaliendo tanto en el orden clínico como patogénico otros rasgos que les son característicos y por demás sobradamente conocidos.**

---

28 Trabajo presentado en la Ira. Jornada Provincial de Medicina Interna de la Habana en el Hospital Docente "Cmte. Fajardo", los días 3, 4 y 5. de marzo de 1972, Año de la Emulación

Socialista.

29 Instructor de Medicina Interna de la Escuela de Medicina de la Universidad de la Habana. Jefe de Servicio del Hospital Docente "Covadonga".

Por otro lado, siendo la H.P.N. una enfermedad poco frecuente<sup>40</sup> es común que pase inadvertida para el observador no prevenido, principalmente porque adopta distintas formas de presentación que aparentan otros trastornos anémicos, a tal punto que ha llegado a merecer el clásico membrete de "gran impostora".<sup>17</sup>

Realmente, la complejidad de la H. P.N. parece ir más allá de la simple simulación. En efecto, recientemente ha sido dada a conocer la asociación de H. P.N. y leucemia mieloide aguda.<sup>23,26,28</sup>

Incluso *Damashck* ha llegado a sugerir la posibilidad de incluir la H.P.N. dentro de los síndromes inieloproliferativos.<sup>12,13</sup>

Descrita por *Marchiafavei* y *Nazari* en 1911 y actualizada por *Micheli* en 1931,<sup>40</sup> también es conocida por los nombres de dichos autores, si bien según *Crosby* ya había sido reseñada desde 1882 por *Paul Strübing*.<sup>3</sup> De etiología desconocida<sup>1</sup> y fisiopatología incierta,<sup>23</sup> hasta el presente dos alteraciones eritrocitarias han sido claramente demostradas: La susceptibilidad globular a la hemólisis por el complemento sérico normal<sup>4,21,38</sup> y la deficiencia del hematíe en acetilcolinesterasa.<sup>2</sup>

## CUADRO I

CLASIFICACION ETIOLOGICA DE LOS SINDROMES HEMOLITICOS (Modificado de *Wintrobe*<sup>40</sup> y *Young*<sup>41</sup>)

I. *Defectos intracorporales.*

### A) HEREDITARIOS

1. Esferocitosis hereditaria
2. Eliptocitosis hereditaria
3. Hemoglobinopatías
4. Talasemia
5. Anemia de cuerpos de Heinz y trastornos por Hb inestable

### 6. Anemias hemolíticas enzimopénicas

### B) ADQUIRIDOS

1. Hemoglobinuria paroxística nocturna
2. Metaplasia mieloide agnogénica
3. Intoxicación por Pb
4. Anemias carenciales (B-12, ácido fólico o hierro)

II. *Defectos extracorporales.*

(Son básicamente adquiridos)

1. Agentes físicos:
  - Quemaduras
  - Radiación
  - Anemia hemolítica microangiopática
2. Agentes químicos:
  - Por sobredosis
  - Por hipersensibilidad
  - Venenos animales
  - Venenos vegetales
3. Agentes infecciosos
4. Anticuerpos demostrables:
  - Isoanticuerpos
  - Autoanticuerpos:
  - Anemia hemolítica autoinmune
  - Hemoglobinuria paroxística a frigore
5. Hiperesplenismo
6. Otros:
  - Tumores de ovario y otras neoplasias
  - Enfermedades diversas, como uremia y hepatopatías.

El mecanismo de la hemólisis está relacionado con cambios en el pH del plasma. Parece, ser que el suero ácido imprime al complemento sérico normal una actividad hemolítica contra estos hematíes patológicos, no así contra los hematíes normales. La relación de las crisis

con el sueño, que ha sido imputada a la acidosis respiratoria fisiológica que aquél compartía.<sup>19,32</sup> Esta explicación no ha resultado del todo satisfactoria.<sup>5,40</sup>

Desde el punto de vista clínico, los criterios necesarios para identificar la enfermedad han podido ser establecidos, disponiéndose de distintas pruebas diagnósticas muy precisas, las cuales sin ser excesivamente complejas requieren cierta experiencia y rigurosidad en su aplicación. De lo contrario se corre el riesgo de obtener resultados engañosos.

Teniendo presente las consideraciones apuntadas, nos hemos motivado a presentar un caso de H.P.N. estudiado en nuestro servicio, el que ilustra, a nuestro entender, los aspectos más sobresalientes de tan atrayente trastorno clínico.

#### *Presentación del caso*

Paciente C.A.G., 37 años, femenina, blanca, enfermera, procedente de Nueva Gerona, Isla de Pinos, quien ingresa en nuestro Hospital el 6/1/71 por presentar palidez cutánea mucosa. Refirió venir padeciendo de anemia desde cuatro años atrás, observando desde el inicio un leve tinte icterico en las escleróticas. Hace un primer ingreso en el Hospital Regional de Nueva Gerona, donde le administran dos transfusiones de sangre y la trasladan a un hospital general de La Habana. Es nuevamente transfundida y dada de alta ulteriormente con tratamiento a base de Vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y Vitamina C. En el curso de dos años la anemia sufre fluctuaciones, requiriendo 9 transfusiones de sangre durante ese período. Hace dos años ingresa nuevamente para interrupción de embarazo de 4 meses, recibiendo dos transfusiones y tratamiento a base de extracto hepático y Heremolex. Al alta decide investigarse nuevamente en La Habana. Ingresó en otro hospital general de la capital, donde le informaron que presentaba una anemia ferropénica y le imponen terapéutica a base de transfusiones, hierro intramuscular y ácido fólico. Meses después vuelve a ingresar en Nueva Gerona por anemia intensa y emisión de orinas rojizas interpretadas como hematuria. Estando en el hospital observó en dos o tres ocasiones que sus orinas tenían al amanecer un color pardusco que compara el yodo, el cual ya no se observaba en las micciones de la tarde. Recibe tres

transfusiones. El año pasado ingresa por presentar un aborto en evolución, siendo de nuevo transfundida. Durante una transfusión presentó lumbalgias, fiebre y orinas oscuras. Desde entonces ha presentado en forma esporádica la emisión de orinas oscuras al levantarse por la mañana. Niega hipocolia. No fiebre ni prurito.

*A.P.P.:* Sarampión, varicelas, difteria, rubéola, sinusitis, ictericia. 22 transfusiones de sangre en los últimos 4 años. No fuma. Alimentación adecuada. Vivienda adecuada. Vacunaciones al día. fallecida (Enf. de Hodgkin); un hermano fallecido (Enf. de Hodgkin); 1 hijo fallecido (meningoencefalitis); esposo v/s. (meningoencefalitis); esposo v/s.

*Int. X aparatos:* Disnea de esfuerzo, vértigo, lipotimias, cefaleas, lumbalgias, astenia, menarquía: 14 años. F.M.: 5/28. Metrorragias frecuentes producto de un asa anticonceptiva. Embarazos: 16. Partos 7. Abortos: 9, 1 espontáneo y 8 provocados.

*Examen Físico:* Normolínea. Deambula. Facies pálida. Piel seca con palidez intermitente tanto bronceada. Mucosas hipocoloreadas con tinte subictérico. Lecho ungueal pálido. No edema#. Panículo conservado S.O.M.A. sin alteraciones. Peso actual 131 lbs. Peso habitual 136 lbs. Ap. Resp. normal. Ap. cardiovascular: Tonos cardíacos normales. Sople sistólico grado II/IV en punta. Pulso 64 X min. T.A. 100/70. Ap. digestivo: Lengua papilada y húmeda. No liepatomegalia. Tacto rectal normal. Ap. genitourinario normal. Tacto vaginal normal. H.L.P.: Bazo no percutable ni palpable. No adenopatías palpables. Sist. nervioso normal, incluido el fondo de ojo.

*Complementarios:* Hb.: 6.2 Gm%; Hto.: 20%; leucocitos 3 200 mm<sup>3</sup>; st. 1; Poli: 48; Eo: 2; Linf. 48; Mono. 1; macrocitosis xxxx; hipocromía: xxxx, anisocitosis: xx, poiquilocitosis: x, Burr cells: x; eritrosedimentación: 25 mm; V.C.M.: 130 micras cúbicas; H.C.M.: 31 microgramos, reticulocitos: 10%; Fe sérico: 30 microgramos %; resistencia globular Min: J. 48 %, Mx: 0.33 %; Prueba de falciformación: negativa; conteo de plaquetas: 197 000 mm<sup>3</sup>; T. de coagulación: 5 min.; T. de sangría: 1 min.; bilirrubina total: 1.7 mg %; indirecta: 1 mg %; T.G.P.: 11 u.; fosfatasa alcalina: 3.4 u.; Timol: neg.; Floc.: 2 u.; Hanger: xxx; S. Frade: xxx; T. de protrombina: normal; urea y glicemia: normales; serología negativa; colesterol: 212 mg%; células L.E. negativas; Orina: normal sin pigmentos biliares; H. Fecales: normal; Prueba de Ham: negativa; placa de tórax: normal; Medullográfica: Hiperplasia marcada del sistema eritropoyético. Azul prusia negra

tivo. Electroforesis de Hb.: A/A\*; Prueba de *Coombs* directa e indirecta: negativas\*; Hemolisinas calientes y frías: negativas\*; sobrevivencia del hematíe con (>51\*®: 7 días (normal 25 a 35 días); eritroquinética Fe<sup>59</sup>\*\*\*; Eritropoyesis aumentada hasta 3 veces su valor normal. En la curva de órganos discreta actividad eritropoyética en bazo. Signos de hemolisis en bazo, hígado y médula. Prueba de *Hair*\*\*\*; positiva; Prueba de *Crosby*\*\*\*: positiva; prueba de la sucrosa\*\*\*: positiva; Fe en orina\*\*\*: positivo; Hb. plasmática: aumentada\*\*\*; haptoglobulinas: disminuidas\*\*\*.

\* Realizada en -el laboratorio del Hosp. Docente "Calixto García"

\*\* Realizada en el Dplo. de Medicina Nuclear del Hosp. Oncológico

\*\*\* Realizada en el laboratorio del Instituto de Hematología, Hosp. Docente E. Cabrera.

#### COMENTARIOS

##### *Discusión clínica y patogénica*

Nuestra paciente ofrece sobradas evidencias para conformar, el diagnóstico de un síndrome hemolítico crónico: Palidez cutaneomucosa, intensa expresión de una anemia de 4 años de evolución, el ictero asociado, la reticulocitosis, la hiperbilirrubinemia no conjugada, la hiperplasia eritropoyética medular, el marcado acortamiento de la vida media del hematíe y el estudio eritroquímico que mostró multiplicación de la eritropoyesis normal y signos de hemolisis.

Simultáneamente están presente algunas alteraciones hematológicas que no pueden ser consideradas enteramente de naturaleza hemolítica. En efecto, encontramos morfológicamente una macrocitosis en vez de una anemia normocítica. Depleción del Fe sérico y medular en lugar de su aumento. El hemograma mostró leucopenia en vez de leucocitosis. La eritropoyesis sólo estuvo tres veces aumentada, respuesta sqbmáxima dado que la médula en su afán compensatorio puede incrementar 6 u 8 veces su producción.

Asimismo, se constató discreta actividad eritropoyética esplénica.

Estas interesantes particularidades requieren comentario pues de no tenerse en cuenta pueden desorientar el diagnóstico patogénico. Así, con relación a la macrocitosis, es conocido que puede presentarse en trastornos hemolíticos de curso crónico, debido a una deficiencia asociada de ácido fólico, producto de las demandas medulares aumentadas.<sup>9</sup> En la H.P.N. aparece con mucha frecuencia.<sup>10</sup> Con respecto al déficit de hierro, casi resulta superfluo señalar que es ajeno al síndrome hemolítico, donde por el contrario la regla es encontrar un exceso, tanto humoral como tisular, de este elemento, a consecuencia de la liberación del Fe intraglobular procedente tanto de la sangre propia hemolisada como de la que suele ser necesario transfundir a estos pacientes.' En el nuestro, con una historia ginecoobstétrica tan florida, es comprensible la inicial interpretación ferropénica de la anemia.' Sin embargo, una vez establecido el carácter hemolítico de un síndrome anémico, la comprobación de déficit de hierro, presente en el caso nuestro a pesar de múltiples transfusiones y de ieroterapia, es un valioso elemento para sospechar el diagnóstico de H.P.N.<sup>40</sup>

La hemosiderinuria perpetua, uno de los rasgos más notables de la enfermedad, provoca eliminación del hierro circulante y depleción de los depósitos. La causa que provoca esta "diabetes férrica" permanece oscura.<sup>16</sup>

La comprobación de leucopenia en un paciente anémico hace pensar de inicio en una insuficiencia medular o, en casos con esplenomegalia, en un hiperesplenismo. Aleja la posibilidad de hemolisis aguda, puesto que ésta se acompaña de leucocitosis reactiva. No obstante, son bien conocidas las crisis aplásticas com

plicando el curso de distintas enfermedades hemolíticas crónicas.<sup>13,31</sup>

En la H.P.N. la leucopenia es característica,<sup>15</sup> encontrándose otras veces trombocitopenia.<sup>23</sup> La enfermedad puede debutar por una pancitopenia o desarrollarla evolutivamente.<sup>11,31,38,39</sup>

Fue Crosby quien detectó las crisis arregenerativas de la H.P.N.® Estas, a diferencia de las crisis aplásticas de otros procesos hemolíticos que suelen limitarse al sistema eritropoyético, esto es, sin afectar la granulopoyesis ni la trombocitopoyesis, se caracterizan por la agranulocitosis frecuentemente severa, con manifestaciones sépticas graves. Ulteriormente se ha podido precisar su patogenia, en la que interviene, además de la neutropenia, un defecto enzimático leucocitario, existiendo disminución, tanto de la acetilcolinesterasa<sup>34,39</sup> como de la fosfatasa alcalina.<sup>23</sup>

En otros casos la trombocitopenia es la manifestación predominante de la H.P.N., al extremo de ser tomada por una púrpura trombocitopénica idiopática<sup>40</sup> o una leucosis aguda.<sup>0</sup> La propensión a las trombosis venosas,<sup>5</sup> mucho más común que la tendencia hemorrágica, se explica por la liberación durante los accesos hemolíticos de sustancias tromboplásticas intraeritocitarias, las cuales estimulan la coagulación intravascular.<sup>33</sup> Sin embargo, la insuficiencia renal por necrosis tubular aguda es muy rara.<sup>23,37</sup>

La respuesta medular insuficiente (sólo 3 veces aumentada en lugar de 6 u 8 veces) pone de manifiesto que en la patogenia de esta anemia puede participar también una insuficiencia relativa de la eritropoyesis.<sup>3</sup> La eritropoyesis extramedular, comprobada en nuestro caso a nivel del bazo, ha sido considerada inusitada en la H.P.N.<sup>3</sup>

#### Crterios diagnósticos

Siempre que un síndrome hemolítico sea evidenciado, es necesario emprender una acuciosa encuesta etiológica. En nuestra enfermedad' la edad en que comenzó el trastorno ( 4ta. década), la ausencia de antecedentes anémicos e ictericos personales y familiares, la normalidad, tanto de la hemoglobinoforesis como de la morfología eritrocitaria y de la fragilidad globular, abogan en favor de una a.h.a. Al mismo tiempo, no hay indicios clínicos que permitan suponerla sintomática o de base inmunológica. La prueba de Coombs fue negativa, al igual que la determinación de células L.E. Si bien los antecedentes familiares de linfoma de Hodgkin resultaron sospechosos, no apareció evidencia alguna de esa enfermedad.

Por otra parte, están presentes en nuestro caso elementos de juicio de considerable valor para suponer el diagnóstico de H.P.N., como son: la edad de comienzo, el curso crónico, la ausencia de esplenomegalia y la emisión de orinas oscuras al amanecer, a veces acompañadas de lumbalgias. La comprobación en un síndrome hemolítico de macrocitosis, leucopenia y especialmente sideropenia sugiere que pueda existir la enfermedad. Con todo es imprescindible recurrir a pruebas específicas de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

La prueba de Ham<sup>20</sup> consiste en observar si se produce hemolisis cuando los glóbulos rojos del paciente se suspenden en suero acidificado. Es considerada específica de H.P.N. siempre que en su realización se hayan cumplido los requisitos técnicos establecidos;<sup>2,10</sup> de lo contrario puede arrojar falsos resultados, tanto positivos como negativos. Esto último sucedió en nuestro caso. Empero, resultó reiteradamente positiva en el laboratorio del Instituto de Hematología.

La prueba de *Crosby*<sup>2</sup> que consiste en provocar hemolisis añadiendo trombina a una suspensión en suero acidificado de hematíes del paciente, también resultó positiva. Iguales resultados arrojó la prueba de la *Sucrosa*.<sup>2\*</sup> Esta se verifica añadiendo agua azucarada a una suspensión de hematíes. La aparición de hemolisis también es considerada específica.

La determinación de hemosiderina en orina<sup>49</sup> es otro método sencillo y valioso para el diagnóstico. Fue positiva en nuestro caso. Por último, se demostró en plasma aumento de la hemoglobina y disminución de las haptoglobulinas, de 110 menor significado patogénico. La presencia de hemoglobina libre circulante, expresión del carácter intravascular de esta hemolisis, implica la saturación de la capacidad de aceptación de las haptoglobulinas, la hemopexina y la albúmina plasmática, las cuales, al formar complejos con la hemoglobina, no la dejan escapar por el riñón, en virtud de su tamaño molecular.<sup>30</sup>

Aunque la hemoglobinuria al amanecer ha sido sin dudas el rasgo clínico más llamativo de esta afección, al parecer no está presente en la mayoría de los casos,<sup>11,17,23</sup> provocando demoras considerables en identificar el trastorno y exigiendo, en consecuencia, un mayor índice de sospecha, apoyado en otros parámetros humorales ya analizados. Así aconteció en nuestra paciente que vino a reparar en la misma después de transcurridos más de dos años de enfermedad, interpretándola, por añadidura, como una hema- turia.

Distintos factores desencadenantes de las crisis hemoglobinúricas han sido señalados,<sup>9</sup> entre ellos: la ferrotterapia, el extracto hepático y otros fármacos (como la aspirina, la riboflavina, el ácido nicotínico, el bicarbonato de sodio), las intervenciones

quirúrgicas (incluida la esplenectomía), las infecciones intercurrentes, la menstruación y las transfusiones. Este último pudo ser claramente precisado en nuestro caso. Según *Wittrobe*<sup>40</sup> el antecedente de frecuentes reacciones transfusionales debe despertar la sospecha de H.P.N. Vale la pena significar que en estos pacientes la reacción transfusional es producto de la destrucción de sus propios hematíes y no de los glóbulos transfundidos,<sup>37,8</sup> como ocurre en las reacciones transfusionales corrientes, por incompatibilidad. En consecuencia, representan casos típicos de la llamada "reacción por transfusión de plasma".<sup>14</sup> Se ha postulado que el origen de estas reacciones radica en las leucoaglutininas aportadas por el plasma del donante;<sup>17</sup> de ahí la utilidad de las transfusiones de hematíes lavados en el tratamiento de la H.P.N.

#### *Criterios Terapéuticos*

Como puede suponerse el tratamiento de la H.P.N. dista de ser satisfactorio. Ya mencionamos las ventajas de la transfusión de glóbulos rojos lavados, la cual obviamente será siempre reservada para situaciones críticas con anemia intensa. También se recomienda la administración de sales de hierro y ácido fólico cuando se comprueba su carencia asociada y resulta bien tolerados por el paciente. Tenemos la impresión que nuestro caso desarrolló accesos hemolíticos en relación con la ferrotterapia. El uso endovenoso del Dextrán (P.M. 75,000) parece ser eficaz para abatir las crisis.<sup>18</sup>

De dudoso valor han resultado otras medidas terapéuticas como los andrógenos,<sup>23</sup> los anticoagulantes,<sup>23</sup> los corticosteroides<sup>27</sup> y la esplenectomía.<sup>5</sup>

SUMMARY

Fernández Sacasas, J. A. *Nocturnal paroxysmal hemoglobinuria (Marchiafava-Micheli's disease)*. Rev. Cub. Med 11: 4, 1972.

A case of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria (NPH) in a nurse 37-years old is presented, emphasizing the major manifestations of the disease and the diagnostic criteria available for their Identification; particularly, Ham's, Crosby's and sucrose tests. Presence of hemoglobinuria, anhaploglobinuria and hemosiderinuria was demonstrated. Survival of red blood cells by Cr<sup>51</sup> and erythrokinetics by Fe<sup>59</sup> were studied, showing a significant reduction of red blood cell half life, a relative erythropoiesis failure and a discrete extramedullary erythropoiesis. The different triggering factors of hemoglobinuric acceses are suggested, majorly whole blood transfusions and ferrotherapy, both observed in our case. The need of a high suspicion index for an early diagnosis of this disease is emphasized. which may mimic a great variety of hematological disturbances.

RESUME

Fernández Sacasas, J. A. *Hémoglobinurie paroxystique nocturne. (maladie de Marchiafava- Micheli)*. Rev. Cub. Med. 11: 4, 1972.

Un cas de hémoglobinurie paroxystique nocturne (H.P.N.) dans une infirmiere age de 37 ans, est présenté en se détachant les manifestations cardinales de la maladie ainsi que les diagnostics disponibles pour son identification; en particulier, les tests de Ham, de Crosby et le test de sucrose. La présence de hémoglobinémie et d'anhaploglobulinémie ainsi que d'hémosidérinurie, a été démontrée. La survivance de Phérnatie avec Cr<sup>51</sup> et l'éritro. quinetique avec Fe<sup>59</sup>, ont été étudiées, en montrant à part d'un marqué raccourcissement de la vie moyenne du érythrocyte, une insuffisance relative de l'érythropoyese extramedullaire discrete. De divers facteurs déchainants des accès hémoglobinuriques, les transfusions de sang total et la ferrothérapie principalement, observées ambe datis notre cas. De même, on détache la nécessité d'un haut index de soupçon pour le diagnostique précoce de cette affection, laquelle peut simuler une grande variété de troubles hématologiques.

FE3KME.

\$9PHaHse3 CaKacac.X. A. h E. X. KansTiuuio AjiBBape3. nporpeccKpy©- 1HHE OÓOÓmeHHHK CKJiep03.Rev. Cub. Med. 11: 4, 1972.

ИрeфлCTaBЖиHeTCH наixKeHT b B03pacTe 56 jieT c nporpeccнpyKимиM oдоó- qeHHHM CKJiep030M,aKp0CKJiep0THHecK0H дiопMH, oíomajHa™ neT sBOJmmm. CoBMemerare KajiBuz;иH03a,<3ojie3Hz PeüHo,cmiepoí;aKTHjiin h TejiaHrii9KTA- 3íth n03B00TJi0 ono3HaBaHiie ocodeHHoro KjnниrqecKoro Bnna,cinfflpoM Thibierge -Weissebah.Kajn>miH03 npHHHJi HojyjuwpHoe pacнneflejieHHe, HanoMHHanee peBMaTonнHHe y3ejiKii.EcTB rucTo^onнecraie ,noKa3aTejiиCT- Ba cimepoHepMira H "KajiLuiieBHX T0\$yc0B".BnciepaiijHHe npoHBJieraH OH- jm cqeBímHmra b nmneBapiiTejiLHor.i TpaKTeropraporaecKas .nicáiarии b cbh- 3H c 930\$areajiiHiM anepjicTajii>30M c racнnppeHHeM opraHa ии"330cfariiT, rucTOJiormecKH jiOKa3aHa. IloKa3tiBaioTCH xapaKTepHHe pamiojiorииHecKHe nopasceHHic.B sakJimeHHK OTMe^aeTcn noínMemie b HanieM cjiy^ae aneno- KapimHOMH 3HjioMetohh,6 jieT nocjie Hanajia ododmeHHoro nporpeccyиo- aiero cmiepo3a,c y;0B^eTB0pHTejiBHHM xKpypmeciKiTM pemeHiieM.

BIBLIOGRAFIA

<p>1. —Beal, H. IV. Et al.:The syndrome of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Am. J. Med.: 37: 899, 1964.</p> <p>2. —Crosby, W. II.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. A specific test for the disease based on the ability of thrombin</p>	<p>to activate the hemolytic factor. Blood: 5: 843, 1950</p> <p>3. —Crosby, JV. II.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. A classical description by Paul Striibing in 1882 and a bibliography of the desease. Blood: 6: 270, 1951.</p>
--	---

4. —Crosby, U. H.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Plasma factors of the hemolytic system. *Blood*: 445, 1953.
5. —Crosby, W. H.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanism. *Blood*: 8: 769, 1953.
6. —Crosby, W. H.: The metabolism of hemoglobin and hile pigment in hemolytic disease. *Am J. Med.*: 18: 112, 1955.
7. —Crosby, W. H. y Akeroyd, J. H.: The limit of hemoglobin synthesis in hereditary hemolytic anemia. *Am. J. Med.*: 13: 273, 1952.
8. —Crosby, W. H. y Stefanini, M.: Pathogenesis of the plasma transfusion reaction with special reference to the blood coagulation system. *J. Lab. & Clin. Med.*: 40: 374, 1952.
9. —Chanarin, I. et al.: Folic acid deficiency in haemolytic anemia. *Brit. J. Haemat.*: 5: 245, 1959.
10. —Dacie, J. V.: Diagnosis and mechanism of hemolysis in chronic hemolytic anemia with nocturnal hemoglobinuria. *Blood*: 4: 1183, 1949.
11. —Dacie, J. V. y Lewis, S. M.: Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Variation in clinical severity and association with bone marrow hypoplasia. *Brit. J. Med.*: 7: 442, 1961.
12. —Dameshek, W.: Riddle: What do aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hypoplastic leukemia have in common. *Blood*: 30: 251, 1967.
13. —Dameshek, W.: Foreword: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria a "candidate" myeloproliferative disorder. *Blood*: 33: 263, 1969.
14. —Dameshek, W. y Neber, J.: Transfusion reaction to a plasma constituent of whole blood. Their pathogenesis and treatment by washed red blood cell transfusions. *Blood*: 5: 129, 1950.
15. —Dela Torre, E. et al.: Las crisis aplásticas en la anemia a hematíes falciformes. *Rev. Cub. Ped.*: 36: 388, 1964.
16. —Farreras Valenti, P. et al.: Anemias hemolíticas heredadas y adquiridas. En tratado de Patología y Clínica Médicas de A. Pedro-Pons, Tomo V, 3ra. Ed., Salvat, Barcelona, 1963, pág. 272.
17. —Gaither, J. C.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. A successful imposter. *New Eng. J. Med.*: 265: 421, 1961.
18. —Gadner, F. H. y Laforet, M. T.: The use of clinical Dextran in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Lab. & Clin. Med.*: 55: 946, 1960.
19. —Ham, T. H.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium. *New Eng. J. Med.*: 217: 915, 1937.
20. —Ham, T. H.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An investigation of the mechanism of hemolysis, with observations on five cases. *Arch. Int. Med.*: 64: 1271, 1939.
21. —Ham, T. H. y Dingle, J. H.: Studies on destruction of red blood cells. II. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Certain immunological aspects of the hemolytic mechanism with special reference to serum complement. *J. Clin. Invest.*: 18: 657, 1939.
22. —Hartmann, R. C. y Auditore, J. V.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. II Erythrocyte acetylcholinesterase deficit. *Am. J. Med.*: 27: 289, 1959.
23. —Hartmann, R. C. y Jenkins, D. E.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Current concepts of certain pathophysiological features. *Blood*: 25: 850, 1965.
24. —Hartmann, R. C. y Jenkins, D. E.: The "Sugar-Whater" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Eng. J. Med.*: 275: 155, 1966.
25. —Holden, D. y Litchman, H.: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with acute leukemia. *Blood*: 33: 283, 1969.
26. —Jenkins, D. E. y Hartmann, R. C.: Paroxysmal hemoglobinuria terminating in acute myeloblastic leukemia. *Blood*: 33: 274, 1969.
27. —Kalant, I. S. y Cyr, D. P.: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with A.C.T.H. *Blood*: 7: 607, 1952.
28. —Kaufmann, R. M. et al.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute granulocytic leukemia. *Blood*: 33: 287, 1969.
29. —Kustling, T. R. y Rosse, W. F.: Erythrocyte acetylcholinesterase deficiency in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*: 33: 607, 1969.
30. —Laurell, C. B. y Nyman, M.: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. *Blood*: 12: 493, 1957.
31. —Lewis, S. M. y Dacie, J. V.: The aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Brit. J. Haemat.*: 13: 236, 1967.
32. —Mas Martin, J. C. et al.: Laboratorio Clínico, Ed. Ciencia y Técnica, La Habana, 1969, pág. 356.
33. —Mckellar, M. y Dacie, J. V.: Thrombotic activity of the plasma in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Brit. J. Haemat.*: 4: 404, 1958.
34. —Metz, J. et al.: The acetylcholinesterase activity of the erythrocyte in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in relation to the severity of the disease. *Brit. J. Haemat.*: 6: 372, 1960.
35. —Miesch, D. C. et al.: Acute erythroblastopenia. *Arch. Int. Med.*: 99: 461, 1957.
36. —Nelson, M. G. y Bruce, J. H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with the development of aplastic anemia. *Blood*: 8: 664, 1953.
37. —Robín, H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. *J.A.M.A.*: 215: 433, 1971.
38. —Rose, W. F. y Dacie, J. V.: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red blood cells. *J. Clin. Invest.*: 45: 749, 1966.
39. —Ross, J. D. y Rosenbaum, E.: Paroxysmal hemoglobinuria presenting as aplastic anemia in a child. Case report with evidence of deficient leukocyte acetylcholinesterase activity. *Am. J. Med.*: 37: 130, 1964.
40. —Wintrobe, M. M.: Hemolytic anemias. En *Clinical Hematology*, 6a. Ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1967, pág. 664.
41. —Young, L. E.: Hemolytic disorders. En *The Cecil-Loeb Textbook of Medicine*, 12a. Ed., Beeson y Mc Dermott, Philadelphia, Saunders, 1967, pág. 1033.