

## **Anemia Hemolítica Crónica con Hemoglobinuria Paroxismal Nocturna**

(Presentación de tres casos)

DR. JORGE ELIZONDO\*

DR. OSCAR RODRÍGUEZ\*\*

La hemoglobinuria paroxismal nocturna fue descrita como síndrome por Marchiafava Micheli y Nazari en 1911, completando la descripción Micheli en 1931. El Síndrome consiste en un tipo peculiar de anemia hemolítica crónica en el que existen episodios de hemoglobinuria especialmente por las noches. (1) (2).

La enfermedad se presenta de preferencia en varones y en edades comprendidas entre los 20 y 40 años; existen sin embargo casos descritos en niños. Los casos descritos en la Literatura no son muchos, no sobrepasando de 162 casos hasta julio de 1953. (3).

La característica del síndrome es la hemólisis intravascular con hemoglobinemia intensificada durante el sueño, que condiciona la aparición de hemoglobina en la orina. La hemólisis se condiciona por un defecto del estroma proteico del glóbulo rojo que hace a la célula susceptible a factores hemolíticos presentes tanto en el suero como en el plasma del paciente o de personas normales. Estos factores incluyen la trombina, la properdina y el complemento. El medio exacto de su acción es complejo y aún no bien establecido. Estos factores están en un equilibrio en tal forma que si el balance se rompe y los factores activadores de la hemólisis no son contrarrestados por los inactivadores de la misma, el grado de destrucción es mayor. Esto es especialmente puesto de manifiesto por la acción de la trombina, la que destruye el factor inhibitor estable al calor del sistema hemolítico de la hemoglobinuria paroxismal nocturna, dando como consecuencia una liberación mayor a los factores antagónicos y producción de hemólisis mayor (9).

Las características de estos factores plasmáticos se anotan en la tabla No. 1, son dos factores plasmáticos hemolíticos y dos factores inhibidores de la hemólisis.

Se ha demostrado que en el glóbulo rojo de los enfermos con hemoglobinuria paroxismal nocturna existe una diferencia enzimática de acetilcolinesterasa, enzima que desempeña papel importante en la preservación de la integridad del glóbulo rojo (4, 5, 8).

\* Sección Medicina Hospital S. J. de Dios.

\*\* Anatomía Patológica, Hospital S. J. de Dios.

	Labil al calor	Labil a trombina	Soluble en agua	Labil en agua
Factor hemolítico labil	sí	Discreto	sí	Discreto
Factor hemolítico estable	no	Discreto	no	no
Factor inhibidor labil	sí	Discreto	no	no
Factor inhibidor estable	no	Marcado	sí	sí

Los enfermos son persistentemente anémicos y discretamente ictericos, mostrando moderado aumento del tamaño del hígado y del bazo. Presentan astenia, cefaleas, dolores abdominales y lumbares y fiebre durante las crisis hemolíticas. La hemoglobinuria, hemoglobinemia y hemosiderinuria que caracterizan la enfermedad, son la consecuencia de la hemólisis intravascular.

El cuadro hemático se caracteriza por anemia de severidad variable, reticulocitosis, policromatofilia y macrocitosis. Hay tendencia a la leucopenia y a la trombocitopenia. No hay esferocitos ni aumento de la fragilidad osmótica. La médula ósea es hiper celular y raramente arregenerativa. La bilirrubina sérica rara vez excede los 3 mg%. Existe tendencia a la trombosis, en la circulación sistémica, incluyendo la cerebral y en la circulación portal.

El grado aumentado de hemólisis producido por pH bajos ha sugerido que el mecanismo de la enfermedad se deba a una acumulación de metabolitos ácidos durante el sueño.

El curso es crónico, de severidad variable, con exacerbaciones a menudo precipitadas por infecciones. La muerte puede ocurrir por anemia, trombosis o infección. Han sido reportadas sobrevidas prolongadas y curas espontáneas.

El diagnóstico se confirma por la prueba de HAM (2). No existe tratamiento específico. La esplenectomía es potencialmente muy peligrosa; la transfusión es la mejor forma de tratamiento; por el posible efecto hemolítico de factores plasmáticos sobre los eritrocitos del paciente se recomienda administrar suspensiones de glóbulos rojos lavados.

El propósito del presente trabajo es describir tres casos de pacientes a los que se les estableció el diagnóstico de hemoglobinuria paroxismal nocturna, padecimiento no descrito previamente en nuestro medio.

#### CASO No. 1:

Paciente del sexo femenino, de 36 años de edad, casada, de oficios domésticos, costarricense de origen.

**ANTECEDENTES:** Padre de nacionalidad española. Bronquitis asmática en su niñez.

**PADECIMIENTO:** Inició su enfermedad en 1954, con síntomas de anemia, notando entonces ictericia escleral y orinas de color oscuro presentes en las micciones matutinas. En esta ocasión fue transfundida, refiriendo que después de la transfusión orinó de color rojo.

Los síntomas anotados mejoraron paulatinamente, permaneciendo asintomática por 1 año. A partir de entonces y coincidiendo con los períodos menstruales; cada 2 ó 3 meses presentaba orinas rojizas, síntomas que coincidía con ictericia y anemia transitoria.

En 1957 se estudió urológicamente sin encontrarse patología. Desde entonces, coincidiendo con los síntomas arriba descritos, presenta en la piel dermatosis generalizada, en forma de líneas rojizas que circunscriben zonas de piel sana, provocando según expresión de la enfermera un "mapeo" en su cuerpo.

En 1958 fue sometida a esplenectomía después de lo cual presentó en forma intensa, por tres días, orina roja, siendo necesario transfundirla. Estuvo luego asintomática por 7 meses, después de lo cual se reanudó el sangrado urinario con iguales caracteres a los descritos; permaneciendo en esas condiciones hasta la fecha del presente estudio (1961). En enero de 1961 inició metrorragias intensas que condicionaron urgencia de transfundirle en esta ocasión glóbulos rojos empacados, presentando inmediatamente después de la aplicación sangrado por orina. Transfusiones posteriores con glóbulos rojos empacados y lavados no condicionaron sangrado urinario.

La exploración física era esencialmente negativa, salvo por la palidez tegumentaria.

La enferma falleció en julio de 1961 en el Mount Sinai Hospital, con un cuadro de anemia aplásica complicado por septicemia con aerobacter aerogenes.

Los exámenes realizados demostraron anemia hemolítica, hemoglobinuria con hemosiderinuria; una prueba de hemólisis ácida fue positiva en una ocasión. En 1961 la prueba de la hemólisis ácida fue positiva al agregar complemento; otras pruebas en iguales condiciones técnicas fueron negativas.

En 1961 desarrolló cuadro de anemia aplásica. Fueron normales o negativos: Proteínas, electroforesis del suero, prueba SIA para macroglobulina, nitrógeno ureico, haptoglobinas séricas, glucosa -6-, fosfato, deshidrogenasa, ácido fólico, vitamina B12, uranálisis, prueba HAM, prueba de Schumm, prueba de Donath Landsteiner, Células LE, Coombs, Fragilidad osmótica, Rumpel-Leed, Fibrinógeno, Fibrinolisin, Tiempo de Protrombina.

#### Fueron anormales:

Bilirrubina: 1.3 mg%. Hierro sérico: 388 y%. CFFeS: 416 Gammas. Hemosiderina presente en orina. Médula ósea: Hipoplástica con pigmento férrico. Hemocultivo positivo por Aerobacter Aerógenes, E. S. de 66 m/h. T. de sangrado 15 minutos. Retracción coágulo de 0 a las 24 hrs. Consumo de protrombina 13 segundos. Hemograma en serie con anemia N. N., reticulocitos bajos, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis.

#### CASO No. 2:

Patricia Argüello Argüello, 14 años de edad, sexo femenino, soltera, oficios domésticos.

## ENFERMEDAD ACTUAL:

Se inicia hace 4 años, estando previamente bien, con anorexia, astenia, adinamia, palidez marcada y generalizada, junto a esto nota "hinchazón" (edema) facial, en el cuello y en las extremidades superiores, en mucho menor grado en los miembros inferiores por lo que es internada en el Hospital de Parrita durante 8 días, recobrándose de su cuadro edematoso.

A los 13 meses del cuadro anterior y coincidiendo con el inicio de sus menstruaciones, nota la paciente que la orina cambia de color tornándose de amarillo paja a un color oscuro (café o negro), de predominio matutino, aclarándose durante el transcurso del día pero sin llegar a la normalidad; la micción se realizaba 4 veces diarias en regular cantidad, con disuria; no había nicturia; esto duró unos 15 días. Este mismo cuadro y de una manera similar se le ha venido presentando en forma periódica en el transcurso de los últimos 3 años; siempre ha persistido la anorexia, astenia, adinamia, palidez, y no ha perdido peso.

Para estudio de este padecimiento ha estado internada en 3 ocasiones previas: 1961-1962-1964, en el Hospital San Juan de Dios y ha sido vista en Consulta Externa. Aparte de los síntomas ya anotados, niega la existencia de algunos otros.

ANTECEDENTES: Sin importancia.

EXPLORACION FISICA: Esencialmente negativa, salvo por palidez tegumentaria.

En los exámenes de laboratorio se encontró anemia hemolítica con hemosiderinuria.

Fueron normales o negativos: Fosfatasa alcalina, fósforo, nitrógeno ureico creatinina, colesterol, transaminasas y drepanocitos, prueba HAM\*, Donath Landsteiner, Coombs, VDRL, Glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, Células L. E., sangre oculta en heces, electroforesis de hemoglobinas, prueba Rowntree Geraghty, densidad urinaria, prueba Latex, albuminuria en 24 hrs., aclaramiento de creatinina endógena.

Fueron anormales: Orina hemosiderinuria (+), sangre oculta (+) Sangre: hemoglobina plasmática: 10.5 mg%. Hierro sérico: 11 gammas% CFFeS: 100 gamas%, I. S. 9.9%. Tuberculina positiva. Médula ósea con reacción normoblástica. Anemia hipocrómica con reticulocitosis y plaquetopenia. Se practicó biopsia de riñón que mostró gran cantidad de hemosiderina en los túbulos contorneados y engrosamiento parcelar del epitelio de la membrana basal, sin células inflamatorias ni proliferación celular. Se diagnosticó hemosiderosis renal (Fotos No. 1 y No. 2) y lesiones glomerulares inactivas, probablemente secundarias a glomerulonefritis.

En este segundo caso es de particular interés la asociación casual con glomerulonefritis inactiva, con manifestaciones sólo histológicas renales, así como también el grado intenso de hemosiderosis renal que como ha sido señalado (11, 12), es un elemento extraordinariamente útil en el diagnóstico y constituye el elemento lesional tubular renal capaz de condicionar defecto de la capacidad de

\* En 1965 una prueba HAM fue positiva.

concentración máxima de la orina, alteración que puede ser el comienzo de la insuficiencia renal crónica. Asimismo, es interesante señalar en este caso la presencia de anemia hipocrómica hipoferrémica, condicionada por la severa pérdida de hierro excretado por el riñón.

### CASO No. 3

M. CH. A. 59 años, jornalero, Guadalupe.

Antecedentes: Paludismo a los 16 años de edad. Dieta regularmente balanceada, bebedor ocasional, fumador ocasional. Padre de 16 hijos sanos aparentemente. Padeamiento actual:

Desde 1955 comenzó a padecer de palidez progresiva, debilidad, anorexia y cansancio, con incapacidad para la realización de las labores agrícolas, vómitos ocasionales y algunas veces dolores en hipocondrio derecho.

Por tal sintomatología tuvo ocho internamientos en el Hospital de la ciudad de Cartago, se le diagnosticó anemia y fue tratado con varias transfusiones sanguíneas con las cuales experimentaba alguna mejoría, pero al cabo de pocos meses volvía a su estado inicial.

Exámen físico:

P. A. 130/80. Pulso: 70. Temp: 37C.

Paciente regularmente constituido, sumamente pálido, con soplo sistólico suave mesocárdico irradiado a los vasos del cuello. Hígado palpable en inspiración profunda, suave. Bazo palpable el polo inferior, de consistencia suave. Presentaba lesiones hiperocrómicas en ambas piernas.

Fue controlado en el Hospital San Juan de Dios desde 1963, siempre presentó diversos grados de anemia, que osciló entre 3 y 11 grs. Reticulocitos se encontraron entre 5 y 20%. En sangre periférica presentaba, anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia y cuerpos de Howell Jolly. Médula ósea presentaba celularidad normal, aumento de la serie roja con predominio de normoblastos policromatófilos. Prueba de Coombs directo con diluciones de antiglobulina humana, crioaglutininas, Donath Landsteiner y Ham, fueron repetidamente negativas. Investigación de células L. E. fueron negativas, electroforesis de hemoglobina, demostraron sólo hemoglobina "A". La bilirrubina total llegó a ser de 2 mlgr%, el urobilinógeno de 1.467 mlgr en 24 horas, hemosiderinuria fue positiva en varias ocasiones, la hemoglobina plasmática de 15.8 mlgr por 100 ml. Una prueba de  $g=6$  phos—deshidrogenasa, fue normal. Una prueba de hemólisis en tubos estériles y con testigos normales, a las 24 hrs. de incubación condicionó hemólisis severa.

Fue tratado con meticortén, ácido fólico y sangre. En Mayo de 1964 se le practicó esplenectomía, el bazo pesó 200 grs, el estudio anatomopatológico reportó

que era compatible con anemia hemolítica. Con el anterior procedimiento, no tubo ninguna mejoría. El paciente falleció el 19 de Julio de 1965. El caso número tres fue exhaustivamente estudiado por anemia hemolítica sin lograr precisar la causa etiológica. En las últimas etapas se demostró hemólisis intravascular con hemosiderinuria y una prueba de autohemólisis a 37°C fue intensamente positiva; la asociación de estos elementos permitieron sugerir que el caso era de anemia hemolítica por hemoglobinuria paroxismal nocturna. La prueba de autohemólisis ha sido señalada (13) positiva en pacientes con anemia paroxismal nocturna.

El estudio anatomopatológico de este paciente mostró hemosiderosis renal; (fotos Nos. 3 y 4) la hemosiderina se encontró principalmente en los túbulos contorneados proximales y menos en los distales.

Se encontró también atrofia marcada de ambas suprarrenales, seguramente secundaria al tratamiento prolongado con esteroides. También se encontró degeneración grasa del hígado.

Los elementos clínicos, los hechos de laboratorio y los hallazgos anatomopatológicos, permiten apoyar también en este caso, el diagnóstico de hemoglobinuria paroxismal nocturna.

#### COMENTARIO

Los casos descritos tienen características clínicas que permiten establecer en ellos el diagnóstico de hemoglobinuria paroxismal nocturna.

En el caso No. 1 el diagnóstico se confirmó inicialmente con la positividad de la prueba de HAM; la evolución posterior es compatible con el diagnóstico ya que estos enfermos a menudo se complican con insuficiencia medular global, como lo señala Dacie (6, 10). Asimismo es posible que la prueba de HAM varíe en su intensidad y el hecho de que haya salido posteriormente negativa no invalida el diagnóstico. Este caso es demostrativo del peligro que en estos pacientes puede tener la esplenectomía, operación llevada a cabo en ellos antes de establecerse adecuadamente el diagnóstico y que condiciona en el post-operatorio inmediato severa crisis hemoglobinúrica. Asimismo se pone de manifiesto en este caso el peligro potencial de la transfusión que condicionó, como fue mencionado, hemoglobinuria después de su administración, complicación que sólo pudo evitarse al transfundirle paquetes de glóbulos rojos lavados.

La consideración hecha en el caso anterior de que la prueba de HAM negativa no se contrapone al diagnóstico de hemoglobinuria paroxismal nocturna, es válida para el caso No. 3, en el que la comprobación del diagnóstico se establece al encontrar hemosiderosis renal en una paciente con anemia hemolítica, con hemoglobinuria perpetua, sin otra causa demostrable de hemólisis más que la propuesta.

## BIBLIOGRAFIA :

- 1.—W. H., CROSBY  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
Relation of the Clinical Manifestations to underlying pathogenic mechanisms.  
Blood; 8-769-1953.
- 2.—HAM, T. H.  
Hemoglobinuria  
Amer. J. Med. 18-990, 1955.
- 3.—LISKER, RUBEN  
Hemoglobinuria Paroxysmal Nocturna  
Rev. Inv. Clinic Hospital Nutrición, México
- 4.—DE SANDRE G., GHOTTE G.  
An Enzymic Disorder in the Erythrocytes of H. P. N. A. Deficiency in Acetylcholinesterase Activity  
Brit. J. Haemat. 6-39, 1960.
- 5.—METZ, J. BRADLOW, B. A., LEWIS S. M. & DACIE, J. V.  
The acetylcholinesterase activity of erythrocytes in H. P. N.  
Brit. J. Haemat. 6-372, 1960.
- 6.—DACIE, J. V.  
The Hemolytic Anaemias  
Second edition. Grunne-Stratton INC. New York, 1962.
- 7.—BLAISDELL R. R. PRIESTRE AND BEAUTLERE  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
A case report with a negative HAM presumptive test associated with serum propionine deficiency  
Blood 13; 1074-1958.
- 8.—JOSEPH V. AUDITORE HARTMAN R.  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
II Erythrocyte acetylcholinesterase defect.  
Am. J. Of Med. XXVII; 401, 1959.
- 9.—CROSBY W. H.  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
Plasma factor of the Hemolytic System  
Blood 8; 444, 1953.
- 10.—NELSON M. G. AND BRUCE J. H.  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria with the development of aplastic anemia  
Blood; 8-664, 1953.
- 11.—DIEZ, FEDERICO; RIBERA, A. & LISKER, R.  
H. P. N. Alteración del funcionamiento renal en un caso clínico.  
Rev. Inv. Chinic. H. Nutrición México. XIII; 21,9 1961.
- 12.—HUTT, M. P. REGER J. F.  
Renal Pathology in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria  
Am. J. of Med. 31-736, 1961.
- 13.—ROBERT C. HARTMANN AND DAVID E. JENKINS, JR.  
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Current Concepts of Certain Pathophysiological Features.  
Blood; vol. XXV, No. 5. 580, 1965.

Fotos 1 y 2 : corresponden al caso número dos; se observan depósitos de hemosiderina localizados principalmente en los túbulos contorneados proximales.

Fotos 3 y 4 : corresponden al caso número tres; se observa como en el caso anterior depósitos de hemosiderina en los túbulos contorneados proximales.

