

Caso Anatómo-Clinico del Hospital San Juan de Dios

SINDROME DE HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA,
AMIBIASIS AGUDA Y CROMICA, CON MONILIASIS
SISTEMICA

CASO No. 1198

Ponente: Dr. Rodrigo Alvarado Calderón

Coordinador: Dr. Moisés Zomer S.

Patólogo: Dr. Minor Vargas Baldares

M.J.F., femenino, de 20 años de edad, originaria de Ciudad Cortés, Puntarenas, admitida por segunda y última vez al Hospital San Juan de Dios, 15 días antes de su muerte, por pancitopenia, fiebre, sangrados vaginal y rectal, dolor abdominal, embarazo de 10 a 12 semanas y en estudio por hemoglobinuria paroxística nocturna.

Tuvo paludismo a los 8 años de edad y un embarazo normal a los 17. Estando aparentemente bien, inició cuadro de astenia, adinamia y somnolencia 8 meses antes de su muerte, en enero de 1973. Cuatro meses más tarde fue vista por esta sintomatología en el Hospital de Ciudad Cortés donde estuvo internada 10 días, encontrándosele anémica y administrándosele 500 ml de sangre y vitaminas. Dos meses después (julio 1973) sus síntomas se exacerbaron, tuvo deposiciones negruzcas, parestesias en ambos miembros inferiores, pérdida transitoria del conocimiento y sudoración, por lo que fue internada de nuevo en el Hospital de Ciudad Cortés, donde se encontró con anemia severa, hemoglobina de 3.8 gm%, hematocrito 12%, plaquetas 150.000 por mmc., neutrófilos 15%, linfocitos 77%, tiempo de sangrado 2 m' 30 s", y tiempo de coagulación 3 m'. Con este cuadro fue remitida e internada por primera vez en el Hospital San Juan de Dios, el 24 de julio, 6 semanas antes de su muerte.

Al examen físico se le encontró consciente, cooperadora, con tensión arterial de

100/60 mm Hg, temperatura 36.7°C, pulso 110/m', y respiraciones 20/m', piel muy pálida, campos pulmonares limpios, respiración ruda, ruidos cardíacos rítmicos con soplo sistólico en focos de la base, abdomen blando, no doloroso, hígado y bazo no palpables, tacto rectal con heces de color café oscuro, aspecto melánico.

Los exámenes de laboratorio informaron: hematocrito 14%, hemoglobina 5 gm%, leucocitos 1900/mmc., con 67% de linfocitos, 29% de segmentados, 15.6% de reticulocitos (corregidos 5.46%) y 2 linfocitos inmaduros; plaquetas 20.000. Examen de orina fue normal. Nitrógeno ureico, creatinina, glucosa, proteínas totales y fraccionadas y transaminasas fueron normales. Bilirrubina total 1.2 mg%. Examen de heces positivo para tricocéfalos. Tiempo de protrombina 100%. Reacción de Coombs directa e indirecta negativas. Calcio y fósforo normales. Fosfatasa alcalina 3.35 mM/Lt. Un examen de médula ósea mostró intensa reacción normoblástica en la que llamó la atención la hemosiderina que fue negativa. Una electroforesis de hemoglobina mostró presencia de hemoglobina AA y hemoglobina plasmática 16 mg % (normal 0.5 mg% ó menos). Una prueba presuntiva de Hartman para hemoglobinuria paroxística nocturna fue negativa. Prueba de Ham positiva. Urobilinógeno en orina 0.9 mg en 24 horas. Hemosiderina en orina positiva. Examen por haptoglobulinas negativo. Deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato negativa. Células L-E negativas. Galli Mainini positivo.

La paciente curso afebril, asintomática, con pancitopenia a pesar de múltiples transfusiones. Los últimos exámenes de laboratorio de este ingreso informaron: hemoglobina 7.7 gm% hematocrito 24%, leucocitos 2950/mmc., con 21% de segmentados, 78% de linfocitos, reticulocitos 4.2% y plaquetas 26.000. Se le prescribió tratamiento de sostén, sin corticoides, y se le dio de alta, mejorada, 3 semanas después de su ingreso, el 14 de agosto.

El 22 de agosto inició cuadro brusco de fiebre (38.5°C), mareos, vómitos incontables, amarillo verdosos, intenso dolor en hipogastrio, deposiciones sanguinolentas con pujo y tenesmo y sangrado vaginal, por lo que fue admitida por segunda vez al Hospital San Juan de Dios el 24 de agosto.

Se le encontró decaída, muy pálida, deshidratada, con tensión arterial de 130/70 mm Hg, pulso 100/m' y respiraciones 20/m'. El abdomen era blando, depresible, doloroso a la palpación en hipogastrio, con algunas equimosis tegumentarias. El útero se palpó aumentado de tamaño de acuerdo al tiempo de amenorrea y no se observó sangrado vaginal. El tacto rectal mostró esfínter laxo, mucosa edematosa y sangre roja en abundancia. Una rectoscopia mostró tres prominencias alargadas en sentido longitudinal, muy sangrantes, con aspecto de hemorroides.

Los exámenes de laboratorio fueron similares a los del ingreso anterior, aunque la pancitopenia más severa: hematocrito 19%, leucocitos 2200/mmc., plaquetas 5.200/mmc. Otro examen microscópico de heces fue negativo. Tiempo de protrombina 44%. Bilirrubina total 5.5 mg %, con 3.5 de directa y 2 de indirecta. Al cuarto día de hospitalización la paciente seguía con fiebre de 38°C, quejumbrosa, presentando además dolores en hipogastrio tipo parto, diarrea, vómitos y epistaxis. Esto, aunado a hipokalemia de 2.8 mEq/Lt., motivó que se le practicara laparotomía exploradora de emergencia por abdomen agudo, encontrándose el abdomen sin lesiones. Al día siguiente (29 de agosto) la paciente tuvo expulsión espontánea de producto de concepción por lo que

se le practicó legrado instrumental, extra- yéndose abundantes restos placentarios fétidos. El estudio histopatológico del contenido uterino informó "tejido placentario inmaduro sin cambios histopatológicos". La paciente evolucionó febril, en mal estado, deshidratada, con vómitos verdosos abundantes, diarrea verde oscura, líquida, fétida, abdomen distendido, doloroso, con timpanismo, sin peristaltismo audible. Un hemocultivo fue positivo por bacilos gram negativos. Un cultivo de exudado faríngeo fue positivo por Klebsiella sp. Un cultivo de hisopo rectal positivo por Escherichia coli y Flebsiella.

Los medicamentos que se le prescribieron durante este segundo y último internamiento fueron los siguientes: ampicilina 500 mg cada 6 horas, Oradexón 1 amp. cada 8 horas (sustituido el 30 de agosto por Solucortef 250 mg. cada 6 horas), sangre total, sueros, Mecotén, Baralgina, Graval, Garamicina, cloruro de potasio y Aldrox.

La paciente continuó con fiebre elevada, dolor abdominal, diarrea fétida con deposiciones negruzcas, vómitos muy fétidos y lesiones úlcero-necróticas en laringe. Falleció en estas condiciones el 8 de setiembre de 1973.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Dr. Rodrigo Alvarado Calderón: Que esta joven paciente, cuyo caso traemos a discusión hoy, era portadora de un padecimiento hemolítico, es un hecho que parece definitivo. Efectivamente, anemia importante, ausencia de haptoglobinas, aumento de hemoglobina plasmática hiperferremia y hemosiderina en orina, son datos muy notorios a favor de hemólisis intravascular. También esta enferma cursó con leucopenia y trombocitopenia en numerosos hemogramas realizados. Una médula ósea practicada en su primer internamiento descartó la posibilidad de anemia aplástica, ya que era más bien hiper celular.

Existen muchos elementos de juicio para descartar muchos estados hemolíticos, por lo menos los más frecuentes, tales como

hemoglobinopatías (la electroforesis de hemoglobina fue AA), hemólisis por deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (su determinación fue normal), anemia hemolítica autoinmune (pruebas de Coombs negativas, hemólisis intravascular); hemólisis inducidas por tóxicos, drogas, sustancias químicas o agentes físicos (por no haber historia de ingesta o exposición a estos elementos). Cuál es, entonces, un padecimiento que pueda explicar hemólisis intravascular y pancitopenia? La hemoglobinuria paroxística nocturna, diagnóstico hecho en vida de la paciente, puede hacerlo. Además de hemólisis intravascular, dos terceras partes de los pacientes con esta enfermedad presentan trombocitopenia, y 60%, leucopenia, y en este caso contamos con una prueba de Ham, altamente sugestiva de este padecimiento.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es un tipo de anemia hemolítica intrínseca adquirida, no ligada al sexo, que afecta a adultos jóvenes que se caracteriza por diversas combinaciones de hemólisis intravascular aguda y crónica, aplasia o hipoplasia medular, trombosis e infección. La anomalía básica de la enfermedad radica en la membrana del eritrocito y condiciona anomalías serológicas (aumentada susceptibilidad del eritrocito a la lisis por complemento), enzimáticas (acentuada disminución en la actividad de acetilcolinesterasa) y morfológicas (rupturas membranosas y depósitos de material denso, identificables mediante microscopía electrónica). Aunque la naturaleza fundamental del defecto no ha sido aclarada, parece que la causa primaria es un trastorno a nivel de las proteínas de la membrana del eritrocito.^{(1) (2)}

Un hecho de importancia en el caso que nos ocupa, es el embarazo de la paciente, acontecimiento raro en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), y que cuando ocurre, culmina precozmente, en un muy alto porcentaje, en forma de aborto espontáneo, o de aborto retenido. Se cree que la alta frecuencia de aborto está ligada a severos estados de anemia⁽³⁾. La importancia de este acontecimiento radica en el hecho de que efectivamente abortó cuando cursaba su tercer mes gestacional, lo cual pudo haber desencadenado una serie de con-

diciones que finalmente la condujeron a la muerte. Recordemos que el legrado uterino extrajo restos ovulares fétidos, y que casi concomitantemente la enferma inició fiebre elevada, y tres días después del aborto un hemocultivo fue positivo por *Klebsiella* (hemocultivos anteriores habían sido negativos).

Se menciona el hecho, en la literatura médica⁽⁴⁾, de que el 38% de los pacientes con HPN presentan uno o más episodios de infección, siendo una de las localizaciones más frecuentes, el sistema génitourinario. Por otra parte, el 5% de las septicemias por gram negativos, tienen como puerta de entrada el tracto genital femenino, usualmente después de un aborto o un parto.

La razón para esta aumentada susceptibilidad a las infecciones en casos de HPN, radica probablemente en la neutropenia que con frecuencia ocurre en estos pacientes, como sucedió en la nuestra. También se atribuye parte de esta aumentada susceptibilidad a una saturación del sistema retículo-endotelial como resultado de la hemólisis, e incluso se postula, la posibilidad de una función anormal de los granulocitos⁽⁵⁾.

Resumiendo lo anterior, y aplicándolo a nuestra paciente, una posibilidad sería entonces: HPN, aborto séptico, septicemia, choque séptico, muerte.

Otro hecho relevante, fue la presencia, durante todo el segundo internamiento, de severo dolor abdominal y sangrado digestivo con diarrea sanguinolenta y/o rectorragia y melena. Una anoscopia reveló hemorroides sangrantes que explicarían la rectorragia, no así las otras manifestaciones.

Bien establecido es el hecho de que el dolor abdominal en la mayoría de los pacientes con HPN es expresión de trombosis venosa profunda, en ocasiones de tal magnitud que obliga a la exploración quirúrgica.⁽¹⁾ Son frecuentes las trombosis hepáticas y suprahepáticas que llevan a hipertensión portal (no documentada en nuestra enferma) y las trombosis mesentéricas e intestinales, con infarto y sangramiento consecutivos. En

nuestra paciente esta posibilidad se aleja por cuanto una laparotomía exploradora reveló "un abdomen sin lesiones". Sin embargo, debemos recordar que cirugía per se es capaz de desencadenar el proceso hipercoagulable que conduce a la formación de trombosis, por lo que no se puede descartar esta posibilidad como un eventual hallazgo de autopsia.

Otra posibilidad a considerar, tratando de hallar una explicación a las manifestaciones abdominales, sería la de una colitis pseudomembranosa, condición grave producida por estafilococos o anaerobios, que se injerta en una variedad de enfermedades agudas o crónicas más comúnmente en el curso de antibiótico o quimioterapia. En una tercera parte de los pacientes esta enfermedad se halla limitada al colon y en las dos terceras partes restantes hay compromiso del intestino delgado sólo o en combinación con el colon. Con mucha frecuencia, su curso es fatal.

Finalmente, y siempre tratando de hacer diagnóstico unitario, podría haberse tratado de una HPN complicada con una fase terminal de aplasia medular, lo cual explicaría el descenso rápido de reticulocitos, hematocrito, leucocitos, sangramiento por diferentes vías y que abona un territorio ya de por sí propicio para la sepsis. La aparición de fases de aplasia medular en pacientes con HNP, es un hecho perfectamente documentado, que puede ocurrir en presencia o ausencia de pancitopenia previa. Estos episodios tienden a ser más prolongados y más severos que los que ocurren en pacientes con otros tipos de anemia hemolítica, y de mayor severidad.

DIAGNOSTICOS CLINICOS:

Probable hemoglobinuria paroxística nocturna. Pancitopenia. Septicemia por gram negativos. Aborto séptico.

DIAGNOSTICOS DEL DR. RODRIGO ALVARADO CALDERON:

Hemoglobinuria paroxística nocturna (complicada con fase de aplasia medular?). Aborto séptico. Septicemia por Klebsiella.

Choque séptico. Trombosis mesentérica y/o intestinal? Colitis pseudomembranosa?

DISCUSION PATOLOGICA:

Dr. Minor Vargas Baldares: Este caso fue seleccionado para presentarlo en esta sesión por dos razones principales. En primer lugar para discutir y actualizar lo concerniente al síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con su gama de manifestaciones clínico-patológicas. En segundo lugar, para mostrar dos graves e insospechadas complicaciones que ocurrieron en esta paciente, y que por sus características, lo convierten en un caso único en la literatura.

En la autopsia realizada, los hallazgos patológicos más prominentes se encontraron en el tracto digestivo. Habían lesiones úlcero necróticas en la laringe, en toda la extensión del esófago, a todo lo largo del yeyuno-íleon, en el colon y en el tracto genitourinario, que macroscópicamente sugirieron infección bacteriana por anaerobios. En la laringe y esófago (fig. 1 y 2) las ulceraciones se debieron a una moniliasis masiva superficial. El



Fig. 1. Laringe. Ulceras moniliásicas.



Fig. 2. Esófago y estómago. Moniliásis.

intestino delgado, desde la mitad distal del yeyuno hasta el íleon terminal se observó dilatación y una enteritis hemorrágica ulcerativa difusa, sin evidencia de perforación (fig. 3), que correspondían a una amibiasis masiva superficial, en donde millones de



Fig. 3. Íleon. Amibiasis y moniliásis

trofozoitos reemplazaban totalmente las criptas de la mucosa sin invadir la submucosa; llamó la atención la proliferación de incontables colonias bacterianas cocoides y bacilares en toda la mucosa intestinal. El colon, a diferencia del intestino delgado, mostró pequeñas ulceraciones de bordes elevados congestivos, en botón de camisa (fig. 4), típicas de amibiasis crónica, localizadas



Fig. 4. Colon. Ulceras amibianas.

principalmente en el ciego y colon ascendente y transversal; habían ulceraciones similares en el sigmoides y recto, pero aquí la amibiasis produjo amplias zonas de necrosis y edema con destrucción de toda la pared intestinal y grasa perirrectal, con cuatro perforaciones, la mayor de las cuales se extendía desde la unión anorrectal hasta la mitad de la ampolla rectal (fig. 5). En muchas de



Fig. 5. Recto. Ulceración necrótica amibiana.

las ulceraciones del colon proliferaban también hifas de monilias y colonias bacterianas. También se identificaron úlceras amibianas en la vagina, el cuello uterino y el endometrio, (fig. 6) y en estas zonas y en la vejiga también la moniliásis fue prominente.

De todos los hallazgos histopatológicos, los más sorprendentes fueron los del intestino delgado (fig. 7, 8, 9, 10, 11). En la médula ósea se observó un cuadro de atrofia tóxica severa con casi total ausencia de hematopoyesis (fig. 12).



Fig. 6. Utero y vagina. Amibiasis.

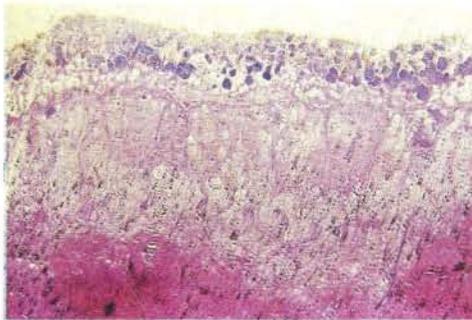


Fig. 7. Ileon, 25 X. Enteritis amibiana.

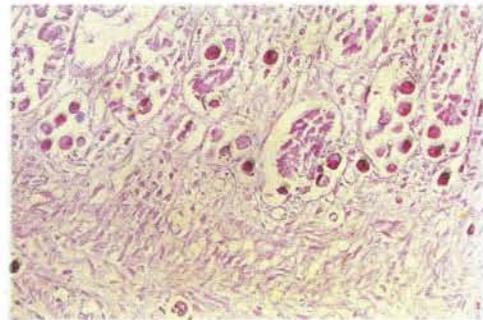


Fig. 9. Colon, 250 X. Colitis amibiana.

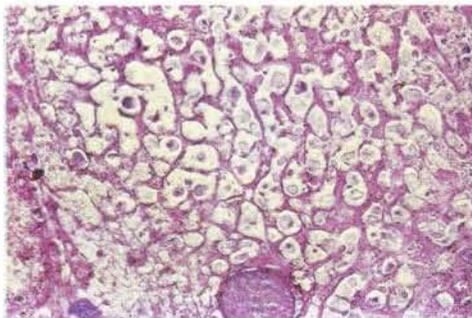


Fig. 8. Ileon 250X Amibiasis masiva.

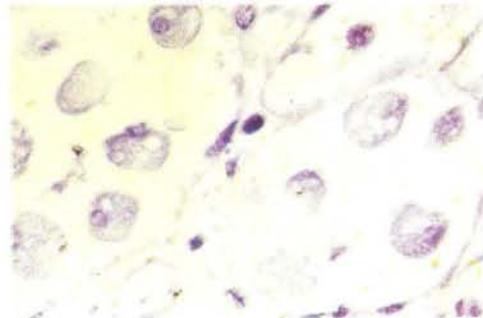


Fig. 10. Ileon, 1000 X. Trofozoitos de E. Hystolytica.

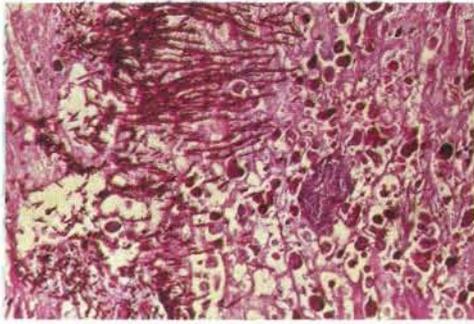


Fig. 11. Ileon 250 X. Trofozoitos de *E. Hystolytica*, hifas de *candida* sp. y colonias bacterianas.

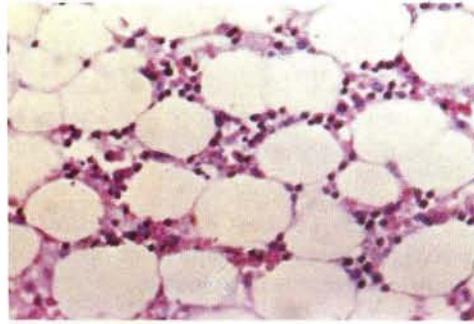


Fig. 12. Médula ósea, 100 X. Aplasia medular.

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad relativamente rara, aunque recientemente ha cobrado mayor interés por encontrarse asociada con frecuencia a aplasia medular, mielofibrosis, leucemia y síndromes linfoproliferativos. Lewis y Dacie⁽⁶⁾ encontraron HPN en 10 a 15% de pacientes con anemia aplástica. Chi-Yen y colaboradores⁽⁷⁾ encontraron este síndrome en 12 de 22 casos (54%) de metaplasia mieloide agnógena, mientras que ninguno de 10 pacientes con mielofibrosis secundaria a carcinoma lo presentaron. Otros autores han descrito casos de leucemia^(8, 9, 10, y 11), linfomas⁽¹²⁾, y anormalidades cromosómicas adquiridas⁽¹³⁾, en combinación con HNP.

En nuestro medio, Elizondo-Cerdas y Rodríguez-Ocampo⁽¹⁴⁾, publicaron 3 casos en 1966, de HNP, uno de los cuales falleció con anemia aplástica y septicemia por *Aerobacter aerogenes*, y otro con severa pancitopenia sugestiva de anemia aplástica, aunque no se menciona el estado post-mortem de la médula ósea. El tercer caso había sobrevivido al momento del estudio.

La presencia de una infección oportunista como moniliasis es de esperarse en pacientes con pancitopenia grave, aunque los casos de moniliasis sistémica se ven más en pacientes con pobre respuesta inmune celular, como en los tratados con inmunosupresores. Cabría pensar aquí en la posibilidad de que en el síndrome de HPN se afectase en algunos casos esta parte del sistema inmune.

Más intrigante aún, y una de las razones principales para la presentación de este

caso, es la forma masiva de amibiasis del intestino delgado y tracto genital, y la posibilidad de que esta infección represente un ejemplo de oportunismo por inmunodeficiencia celular o mixta, algo novedoso en este tipo de infecciones.

Nuestra paciente probablemente era portadora de una amibiasis crónica del colon, como se demuestra del hecho de que las úlceras del colon tuviesen la morfología usual de la colitis amibiana crónica con signos de reparación. De la amibiasis se ha dicho que ocurre con mayor frecuencia en clases socio-económicas bajas, pero hasta la fecha no se ha demostrado que ocurra, como otras infecciones, con más frecuencia en pacientes inmunodeficientes. Las formas masivas, necrotizantes de amibiasis intestinal son también raras, pero las vemos en nuestro medio con relativa frecuencia. En estos casos se produce una necrosis papiriforme friable del colon, que rara vez afecta al intestino delgado, y cuando lo hace se trata de una extensión local limitada. En la revisión de la literatura y estudio de 295 casos, por Brandt y Pérez-Tamayo⁽¹⁵⁾, de un total de 842 casos de amibiasis, sólo 20 (2.3%) involucraron el íleon, ninguno el yeyuno, y en tal estudio no se menciona la forma masiva, difusa, superficial, hemorrágica, de amibiasis, como se observó en el presente caso.

DIAGNOSTICOS ANATOMICOS FINALES:

Síndrome de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con anemia aplástica.

Amibiasis crónica y aguda del colon con necrosis y perforaciones múltiples recto-

sigmoideas, e invasión masiva de yeyuno-íleon, vagina, cérvix y endometrio.

Moniliasis sistémica con ulceración difusa de laringe y esófago y ulceraciones en intestino delgado, colon, tracto genital, vejiga y riñones.

Estado -10 días- post legrado instrumental por aborto incompleto de aproximadamente 6 semanas de gestación.

Estado -11 días- post laparotomía exploradora por abdomen agudo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Sirchia, G., Lewis, S.M.:
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clinic in Haematology* 4: 199, 1975.
- 2.- Williams.:
Hematology. McGraw-Hill Book Co. 1972, pp 460-76.
- 3.- Frakes, J.T. et al.:
Pregnancy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Obst Gynec* 47: 225, 1976.
- 4.- Hassen, A.:
Gram-negative bacteremic shock. *The Medical Clinics of North America*. 57 (6): 1413, 1973.
- 5.- Hartman, R.C., Jenkins, D.E.:
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current concepts of certain pathophysiologic features *Blood* 25: 850, 1965.
- 6.- Lewis, S.M., Dacie, J.M.:
The aplastic anemia paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Brit J Haemat* 13: 236, 1967.
- 7.- Chi-Yen, K.G., Van Voolen, A., Morrison, A.N.:
Primary and secondary myelofibrosis: its relationship to PHN-like defect. *Blood* 40: 875, 1972.
- 8.- Dameshek, W.:
Foreword and a proposal for considering paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) as a "candidate" myeloproliferative disorder. Editorial. *Blood* 33: 263, 1969.
- 9.- Jenkins, D.R. jr., Hartmann, R.C.:
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute myeloblastic leukemia. *Blood* 33: 274, 1969.
- 10.- Holden, D., Lichtman, H.:
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with acute leukemia. *Blood* 33: 283, 1969.
- 11.- Kaufmann, R.W., Schechter, G.P., McFarland, W.:
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute granulocytis leukemia. *Blood* 33: 287, 1969.
- 12.- Hill, R.S., Catovsky, D., Lewis, S.M.:
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-like red cell abnormality in patient with lymphoproliferative disease. *Brit Med J* 4: 649, 1972.
- 13.- Whang-Peng, J., Knutsen, T., Lee, E.C., Leventhal, B.:
Acquired XO/XY clones in bone marrow of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 47: 611, 1976.
- 14.- Elizondo-Cerdas, J., Rodríguez-Ocampo, O.:
Anemia hemolítica crónica con hemoglobinuria paroxismal nocturna. *Acta Med Cost* 9: 13, 1966.
- 15.- Brandt, H., Pérez-Tamayo, R.:
Pathology of human amebiasis. *Human Pathology*, 1: 351, 1970.