

Hemoglobinopatías, Anemia Refractaria, Hipoplasia Medular y HPN. a propósito de un caso

Dr. German F. Sáenz*
Dr. Alberto Barrantes**
Dr. Roberto Cordero**
Dr. Carlos Montero**

INTRODUCCION

Luego de la descripción de la anemia drepanocítica o falciforme por Herrick (9) en 1910, se han venido citando muchos reportes acerca de la coexistencia de esta hemoglobinopatía, heterocigota u homocigota, con otros procesos hematológicos (1, 3, 4, 8, 10, 14, 16, 17, 18) o no hematológicos (7). Al presente, no conocemos de ninguna descripción de hemoglobinopatía S con la complicación adquirida de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

En este breve trabajo señalamos el raro caso de un paciente adulto viejo con anemia refractaria y fenotipo hemoglobínico AS que años después presentó complicación por HPN de su proceso crónico inicial.

Material y métodos

Proposito: R.L.E., de 56 años, varón, mestizo, de oficio carpintero, originario de

* Centro de Hemoglobinopatías y trastornos afines, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

** Servicio de Hematología, Hospital México.

San Carlos, Alajuela, ingresó el 6-11-70 al Hospital México por presentar desde hace 6 meses astenia, adinamia, palidez progresiva, fatiga facial y pérdida de peso. Al examen físico se encontró a un paciente en relativo buen estado general, con franca palidez de piel y mucosas, sin otro dato de interés. Los análisis de laboratorio señalaron lo siguiente: un perfil químico clínico básicamente normal y un hemograma con los siguientes valores = Hto 15%, Hb 4.5 g/dl, reticulocitos 1%, ligeros cambios eritrocíticos, plaquetas 45.000/mm³, leucocitos 6.200/mm³, con 8% de eosinófilos, 50% de linfocitos y 42% de segmentados neutrófilos. Se le practicó análisis de médula ósea reportándose una muestra celular, con hiperplasia megaloblástica de la serie roja, discreta disminución de los granulocitos y moderada de los megacariocitos. Se observó franco aumento de los depósitos de hierro, tanto en el retículo endotelio como en los eritroblastos-megaloblásticos, muchos de ellos con aspecto de sideroblastos anulares. Se hizo el diagnóstico de anemia refractaria y rasgo drepanocítico (este último consignado previamente por estudios de lectroforesis e inducción de drepanocitos).

Se instituyó tratamiento a base de anasteron, winstrol, ácido fólico, B₁₂, Hain y 1000 ml de sangre total.

La segunda administración fue el 10-1-74, mostrándose a un paciente clínicamente semejante a su primer ingreso, con un hemograma de 22% de Hto, 8 g/dl de Hb, 21.000/mm³ de plaquetas, 4.100/mm³ de leu-

cocitos con 39% segmentados y 54% de linfocitos, y reticulocitos sin corregir de 5.6%. A este nivel se toman otras medidas terapéuticas que incluyen vitamina B₆. La tercera admisión ocurre el 18-2-74, y como el proceso pancitopénico no remitía, se volvió a practicar médula ósea, siendo esta hiper celular, diseritropoyética-megaloblástica, con marcada disminución de megacariocitos —multisegmentados o distrófilos—, discreta disminución proliferativa de la serie granulocítica con aumento relativo de eosinófilos, hierro medular aumentado (+ + +), tanto en el retículoendotelio como en el eritrón fijo con presencia de muchos sideroblastos anulares. A este nivel diagnóstico y clínico el paciente recibe anabólicos, B₁₂, ácido fólico y transfusión de sangre.

La cuarta admisión es el día 5-4-74 ocasión en que el paciente presenta disritmia cerebral y neuropatía periférica. Se le receta epamin. Su problema hematológico sigue sin mayores variaciones respecto de los ya mencionados, aunque clínicamente se reporta por vez primera moderada esplenomegalia y ligera hepatomegalia. En la quinta admisión (5-6-74) nos encontramos con un paciente básicamente igual a lo clínico y hematológicamente comentado, con una nueva médula ósea de celularidad disminuída, aumento del componente graso, maduración megaloblastoide de la serie roja, disminución tanto de granulocitos como de megacariocitos, aumento de células plasmáticas, de linfocitos, de células cebadas y del retículoendotelio. Se trataba pues de una médula ósea hipoplásica, con reservas aumentadas de hierro y con una distribución microanatómica semejante a lo ya descrito. Luego sucedieron una serie de 4 nuevas admisiones del 19-7-74 al 2-8-75.

En la del 19-7-74 se practicó la prueba de Hartman para el diagnóstico de HPN, dando negativa. El 24-1-75, la prueba de la inulina, también para el diagnóstico de HPN, dio positiva como también lo fue el de la sacarosa. Para ese tiempo, el hemograma —siempre pancitopénico—, reflejó un 5.4% de reticulocitos no corregidos, Hto de 27% y Hb de 8.5 g/dl, (post-transfusión una semana antes), leucocitos de 4.000/mm³, con 51% de segmentados y plaquetas de 20.000/mm³. Al reiterarse la prueba de la inulina el 17-2-75, volvió a dar francamente positiva, así como

una hemosiderinuria de 4 cruces. A este punto, se estableció el diagnóstico de HPN en un paciente con una pancitopenia básica y una médula ósea de estirpe hipoplásica, hemosiderótica, con maduración megaloblastoide de la serie roja e hipoplasia de las series granulocítica y megacariocítica. El último hemograma que se le practicó (19-12-77) luego de varias transfusiones, refleja un Hto de 34%, Hb 11.6 g/dl, reticulocitos de 5.6%, 2 eritroblastos por cada 100 leucocitos, plaquetas 46.000/mm³, leucocitos 3.500/mm³ con 51% de segmentados, hemosiderinuria y pruebas de la inulina y de la sacarosa también positivas.

Discusión

El caso que aquí se relata presenta varias características interesantes que merecen relatarse. En primer lugar se trata de un paciente con hemoglobinopatía S heterocigótica que en el decurso de unos 7 años logra desarrollar anemia refractaria sideroblástica, hipoplasia medular y por último HPN. Hasta donde llegó nuestra investigación de la literatura, se trata, en particular, del primer caso reportado de hemoglobinopatía S con coexistente HPN. Por otra parte, salvo los reportes de Mangalik y Malaviya (14), de Sultan et al. (18), y de Vilter (19), nuestro caso representa asimismo la rarísima complicación por HPN en un paciente con anemia refractaria de larga evolución. La combinación de pancitopenia con una médula ósea celular es bien conocida, siendo sus causas más frecuentes la anemia megaloblástica y la leucemia aguda aleucémica. En ocasiones el diagnóstico de esa coexistencia puede ser difícil y las más de las veces resultan ser casos de anemia refractaria (20), con una presentación clínica muy similar a la que se observa en anemia aplástica. La estrecha relación que existe entre los varios síndromes mielodisplásicos queda muy bien ejemplarizada en dos casos de anemia aplástica reportados por Sultan et al. (18), los cuales recibieron grandes dosis de andrógenos desarrollando pocos meses después de ese tratamiento anemia sideroblástica y, uno de ellos, además, complicó su cuadro refractario con HPN. En 13 pacientes de Mangalik y Malaviya (14) con pancitopenia y médula ósea celular con carácter dis-

plástico de la serie roja, se encontró dos con HPN en siete de ellos. Como los 13 casos presentan un cuadro clínico y hematológico similar, les llamó la atención la posibilidad de que todos tuvieran HPN. Asimismo notaron los autores la variabilidad de los requerimientos transfusionales, pues en ocasiones requerían de 8-10 unidades en un corto lapso de tiempo sin una alza significativa de sus niveles de Hb, y en otros períodos no necesitaron transfusiones por varios meses, situaciones que podrían tener su explicación por la conocida variabilidad del proceso hemolítico en HPN.

En el caso que aquí se presenta no puede definirse un comportamiento transfusional parecido, toda vez que fue muy difícil lograr datos concretos de otro hospital rural, el cual también nuestro paciente ha venido utilizando, desde 1970, para su obtención de sangre. En todo caso, durante el año 1977 sus requerimientos de sangre en nuestro servicio han sido cada vez menos espaciados a base de una o más unidades de glóbulos rojos empacados por semana, situación que bien puede ser propia de anemia refractaria o hipoplásica, y de cualquiera de ellas más HPN crónica. La pancitopenia es un hallazgo bien conocido en HPN, pudiendo ocurrir antes, durante o después de la fase de hemoglobinuria (18). Resulta interesante que en nuestro paciente el hallazgo de HPN se hizo evidente luego de 7 meses de haberse descrito su última médula ósea como hipoplásica y diseritropoyética, con un hemograma pancitopénico. Nos salta la duda de que tal vez la complicación paroxismal no haya sido tan diferida, ya que es factible haber encontrado más temprano el fenómeno hemolítico complicante si se hubiese practicado meses atrás la sensible prueba de la inulina.

Analizando globalmente las alteraciones mielodisplásticas del paciente objeto de este reporte, nos percatamos de una evolución hematológica que no es el patrón que hemos observado en otros eventos mielodisplásticos, pues tenemos enfrente un cuadro que se presentó inicialmente como anemia refractaria sideroblástica sin mieloblastosis parcial (17), de evolución crónica que a los cuatro años cambia a proceso hipoplásico medular y pancitopenia y a los pocos meses complica con HPN. Se podría señalar que a diferencia de otros escasos reportes de la literatura

(14, 18, 19), nuestro paciente no presentó concomitantemente su refractariedad medular con HPN, sino que lo hizo en una etapa de proceso hipoplásico diseritropoyético; pero lo cierto del caso es que no se puede asegurar que no lo fuera ante una médula celular que no se estudió al momento de la aparición analítica de la HPN. Finalmente, es imprescindible decir si una nueva complicación hematológica aflorará en el paciente, tal y como no es raro en anemia aplásica—complicada o no con HPN— hacia leucemia aguda (2, 6, 11, 13), y en los propios y heterogéneos síndromes de la anemia refractaria sea hacia la frecuente leucosis aguda (17, 18), como también a hemocromatosis o a complicaciones hemorrágicas tardías (17).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— ANDERSON, I. S., YOUNG, K., HILLMAN, D. and LESSIN, L. S. Multiple myeloma in a patient with sickle cell anemia. Interacting effects on blood viscosity. *Amer. J. Med.* 59:568, 1975.
- 2.— BERNARD, J. Les aplasies préleucémiques. *Nouv. Rev. Fr. Hémat.*, 9:41, 1969.
- 3.— BRODY, J. I., LEVISON, S. P. y CHUNG-JA, J. Sickle cell trait and hematuria associated with von Willebrand syndrome. *Ann. Int. Med.*, 86:529, 1977.
- 4.— BROWING, D. & GROSS, S. Epidemiologic studies of acute childhood leukemia. *Am. J. Dis. Child.*, 116:576, 1968.
- 5.— DACIE, J. V. The haemolytic anaemias: congenital and acquired. Part IV. London, 1968.
- 6.— DAMESHEK, W. P.N.H., a candidate myeloproliferative disorder. *Blood*, 33:263, 1969.
- 7.— FISHER, B. Sarcoma simulating osteomyelitis in sickle cell anemia. *Wadley Med. Bull.* (abstract) 5:367, 1974.
- 8.— GOLDIN, A. G., KELTY, K. C., & BEARD, M. F. Sickle cell anemia terminating in acute myeloblastic leukemia. *Ann. Intern. Med.* 39:920, 1953.
- 9.— HERRICK, J. D. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. *Arch. Intern. Med.*, 6:517, 1910.

- 10.- JACKSON, E. and SHORT, J. Frequency and prognosis of coexisting sickle cell disease and acute leukemia in children. *Blood*, 11:183, 1972.
- 11.- JENKINS, D. E. & HARTMANN, R. C. P.N.H. terminating in acute myeloproliferative leukemia. *Blood*, 33:274, 1969.
- 12.- KATO, K. & CARDOZO, W. W. Hodgkin's disease with terminal eosinophilia occurring in a negro child with sickle cell anemia. *J. Pediatr.*, 12:165, 1938.
- 13.- LEWIS, S. M., DACIE, J. V. The aplastic anaemia. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome. *Brit. J. Haemat.*, 13:236, 1967.
- 14.- MANGALIK, A., MALAVIYA, A. N. Pancytopenia with cellular bone marrow and PNH. *Lancet*, 1:846-847, 1970.
- 15.- NKURUMAH, F. K. and PERKINS, I. V. Sickle cell trait, hemoglobin C trait and Burkitt's lymphoma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 25:633, 1976.
- 16.- RODRIGUEZ, S., SANFORD, L., BULLOCK, W & BROOKER, C. Hereditary spherocytosis and sickle cell trait in the negro. *Ibid.*, 68:589, 1966.
- 17.- ROZMAN, C. Encuesta sobre los aspectos clínicos de las anemias refractarias. *Sangre*. 21:557, 1976.
- 18.- SULTAN, C., COSSON, A., PRIOLET, G. & DREYFRUS, B. Anemia sideroblastique complicant l'aplasie medulaire. *Nouv. Presse Med.* 1:443, 1972.
- 19.- VILTER, R. W., WILL, J. J. and JARROLD, T. Refractory anemia with hyperplastic bone marrow (arregenerative anemia). *Sem. Hemat.*, Vol. IV, N° 3:175-193, 1967.
- 20.- WINTROBE, M. M. *Clinical hematology*. Seventh edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1974.