

11218 3  
91



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina**

**División de Estudios de Post-grado  
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA-ONCOLOGIA  
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán  
Subdirección General de Enseñanza**

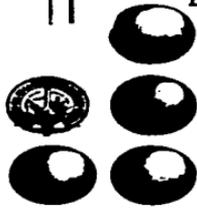
**HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA  
(HPN): CURSO CLINICO Y TRATAMIENTO.  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**T E S I S**  
para obtener la Especialidad en  
**H E M A T O L O G I A**  
p r e s e n t a  
**DR. JOSE MACIAS ABASTO**

*Marcial*

**Director de Tesis:**

**DR. XAVIER LOPEZ KARPOVITCH**



**INNSZ**

**México, D. F.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Post-grado.

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**  
Subdirección General de Enseñanza

**HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA (HPN): CURSO CLINICO Y  
TRATAMIENTO. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE LA  
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPOMA DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA**

**PRESENTA.- Dr. José Macías Abasto.**  
**DIRECTOR DE TESIS.- Dr. Xavier López Karpovitch.**

**Departamento de Hematología-Oncología. Instituto Nacional de la Nutrición  
Salvador Zubirán.**

**SEDE :**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**( 309 )**

**ESPECIALIDAD :**

**HEMATOLOGIA**

**( 386 )**



**A mis padres :**

**Con mi amor y gratitud más profunda, sin su apoyo nada de esto se hubiese hecho realidad.**

**A mi hermano Marco Antonio :**

**Por su exquisita sensibilidad y calidad humana, él tendrá siempre mi cariño y amistad.**

**A María Elena :**

**Por su inagotable paciencia, su apoyo incondicional y por compartir conmigo penas y alegrías.**

**A todos los médicos de base del Departamento de Hematología-Oncología :**

**Por su motivación, su amistad y por enseñarme cada día un poco más.**

**Al pueblo de México en especial a los pacientes: La razón de ser de nuestra especialidad.**

**Los estudios de la especialidad se realizaron mediante el programa de becas PICE otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del Gobierno de México.**

## INDICE

	Página
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
DISCUSION.....	19
CONCLUSIONES.....	24
ANEXOS.....	25
BIBLIOGRAFIA.....	36

## I INTRODUCCION .

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) enfermedad originalmente descrita por Strübing en 1882, es un trastorno clonal adquirido de la célula totipotencial hematopoyética (CTH) caracterizado por anemia hemolítica intravascular con subsecuente hemoglobinuria, pancitopenia por hematopoyesis deficiente, susceptibilidad a infecciones, trombosis venosa en sitios poco usuales (abdomen, hígado, cerebro) y en casos raros desarrollo de leucemia mieloide.

Se ha demostrado mayor susceptibilidad de los eritrocitos a la lisis inducida por complemento, sea este activado por las vías clásica o alterna, fenómeno puesto en evidencia en pruebas de laboratorio empleadas para el diagnóstico como la prueba de hemólisis ácida o de Ham, prueba de sucrosa, prueba de inulina, pruebas de adición de veneno de cobra al suero, o de trombina (Prueba de Crosby) y aumentando la concentración de magnesio, o recubriendo las células con anticuerpos anti-A <sup>1-3</sup>

Se ha demostrado fijación de la fracción C3 en la membrana eritrocitaria en la prueba de hemólisis ácida, y de las fracciones C3 y C4 en la prueba de sucrosa.<sup>4</sup>

Sin embargo, no todas las células experimentan lisis en las pruebas diagnósticas, fenómeno estudiado cuantitativamente por Rosse y Dacie y otros autores.<sup>5-7</sup> En base a esto se identificaron diferentes poblaciones eritrocitarias con diferente sensibilidad al complemento: eritrocitos con sensibilidad normal al complemento (GR-HPN tipo I), glóbulos rojos con sensibilidad intermedia, 3 a 5 veces más sensibles (GR-HPN tipo II), y glóbulos rojos muy sensibles, 15 veces más sensibles de lo normal (GR-HPN tipo III). La proporción de estas poblaciones eritrocitarias es variable de paciente a paciente, e incluso varía en un mismo paciente durante la evolución del padecimiento.

La sensibilidad a la lisis por complemento se debe a pérdida parcial o total de proteínas ligadas a glicosil-fosfatidilinositol (GPI) en la membrana celular, mismas que regulan la actividad del complemento.

## **Defecto de proteínas ligadas a GPI en la HPN.**

A principio de la década de los setenta se identificaron proteínas integrales de membrana que permanecían "ancladas" a la bicapa hidrofóbica, las que podían liberarse fácilmente por acción de una enzima bacteriana, la fosfolipasa C específica de fosfatidilinositol (PIPLC). A partir de esto se realizaron una serie de ensayos con la finalidad de dilucidar la estructura y función de esta molécula que resultó ser una estructura compleja que se mantuvo intacta a través de la evolución filogenética.<sup>8</sup>

Como se ve en la figura 1 la molécula incluye en su estructura: fosfatidilinositol, N-glucosamina, manosa y etalonamina. Actualmente se le conoce como anclaje glicolipídico o ancla de glicosil-fosfatidilinositol (GPI).

La estructura esencial consiste en tres partes.<sup>9</sup>

- a) Molécula de fosfatidilinositol, que puede estar adherida por enlaces éter a moléculas de ácido graso a través del primer o segundo carbono del esqueleto de glicerol y el otro extremo está adherido a la N-glucosamina del centro de glicano por un enlace alfa<sup>1-6</sup>
- b) El centro de glicano consiste en una molécula de N-glucosamina y tres anillos de manosa.
- c) Molécula de fosfoetanolamina unida a uno de los anillos de manosa, y el otro extremo unido mediante un enlace amida a la terminal carboxilica de la proteína.

El anclaje de glicosil-fosfatidilinositol se sintetiza en el retículo endoplásmico a través de mecanismos complejos<sup>9,10</sup>. En células anormales con fenotipo HPN, el anclaje glicolipídico se sintetiza en poca cantidad o no se sintetiza definitivamente. Varios ensayos sugieren que el defecto ocurre en etapas tempranas de la biosíntesis, fundamentalmente en la adición de N-acetilglucosamina (GlcNAc) a la molécula de fosfatidilinositol en la superficie externa del retículo endoplásmico.<sup>10-13</sup>

Miyata y colaboradores clonaron un gen que codificaba una proteína relacionada con la corrección del defecto en etapas tempranas de la síntesis de GPI.<sup>14</sup> Este gen se denominó pig-A, está localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22.1). Contiene seis exones y codifica una proteína de aproximadamente 54 kilodaltons, cuya función aún no está bien determinada. Se demostraron hasta 84 mutaciones de pig-A en pacientes con HPN, la mayoría de ellas consisten en deleciones o mutaciones de inserción involucrada en la adición o remoción de nucleótidos en la secuencia génica. Se ha descrito también mutaciones puntuales hasta en un tercio de los casos.<sup>16-19</sup> Se asume entonces que mutaciones del gen pig-A en la CTH participan en el defecto de síntesis del ancla GPI en los pacientes con HPN.<sup>15</sup> Los factores relacionados con la mutagénesis de pig-A no se conocen, de ahí que el origen de la enfermedad continúa incierto. No se ha asociado a agentes químicos, termonucleares ni a radiación ionizante.<sup>10</sup>

Desde el descubrimiento del anclaje de GPI se han ido identificando proteínas de membrana que están ligadas a esta y que tienen diferentes funciones, algunas son proteínas de superficie y revestimiento, otras son proteínas de adhesión, receptores, y enzimas, existen también moléculas que forman parte o están relacionadas con el sistema inmune.<sup>9-10</sup> En la HPN se ha encontrado pérdida parcial o total de estas proteínas ligadas al anclaje de GPI<sup>10</sup> lo que está relacionado con las diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad.

A continuación se enlistan las proteínas ausentes o deficientes en las células con fenotipo HPN.<sup>10</sup>

Las proteínas reguladoras de actividad biológica de complemento que están ausentes son:

- CD55 (DAF) Factor que acelera la degradación de convertasas de complemento (Decay Accelerating Factor).
- CD59 (MIRL) Inhibidor de membrana a la lisis reactiva (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis)
- Proteína fijadora de C8. Factor de restricción homólogo (HRF)

**Las enzimas que están ausentes son:**

- Acetilcolinesterasa (en eritocitos)
- Fosfatasa alcalina (en leucocitos)
- 5' ectonucleotidasa (en linfocitos)

**Los receptores ausentes son:**

- Fc(γ)Receptor IIIa (CD16a)
- Receptor de urokinasa (UPAR)
- Receptor de folato
- Receptor proteico fijador de endotoxina (CD14)
- Receptor inmunológico de contacto
- CD58 (LFA-3). Antígeno 3 de función linfocitaria (en todas las células)
- CD48 (en linfocitos)
- CDw52 (CAMPATH-1) (en linfocitos y algunos monocitos)

**Las proteínas de función desconocida que están ausentes son:**

- JMH-Soprote proteico (en eritocitos)
- CD24
- CD66
- CD67
- P-50-80 (en granulocitos)

Se ha visto que la expresión parcial de diferentes proteínas puede ser también cuantitativamente diferente en un mismo caso. Por ejemplo, cuando el defecto es parcial, la expresión de FCγRIII en los granulocitos puede ser mucho mayor que otras proteínas ligadas al anclaje de GPI. 20

La inusual sensibilidad a la acción hemolítica del complemento con el desarrollo de anemia hemolítica intravascular y hemoglobinuria se debe al efecto directo de la pérdida de 2 o 3 proteínas que regulan la actividad del mismo que son las siguientes:

El DAF (CD 55) regula la actividad del complejo de convertasas de C3 y C5 en la vía clásica y alterna de activación de complemento, evitando así la formación de estas enzimas que amplifican la activación del sistema. De manera que en ausencia de estas proteínas, existe una mayor actividad de estos complejos, con mayor fijación de C3 y C5 a la membrana de los glóbulos rojos.

El MIRL (CD59) regula la formación de complejos poliméricos de C9, bloqueando su fijación a C5b-9 en la membrana.

La tercera proteína, aún no bien descrita es el HRF o proteína fijadora de C8, que también restringe la actividad de complemento. La ausencia de CD59 es el factor más importante, responsable de la mayor actividad hemolítica en estos pacientes, además tiene un rol fundamental en el origen del estado de hipercoagulabilidad y la tendencia a la trombosis.

Se sugiere que la hemoglobinuria nocturna, de donde proviene el nombre de esta enfermedad se debe a activación del complemento por endotoxinas absorbidas del tubo digestivo, cuyo efecto es magnificado por ausencia de la proteína CD14 en los glóbulos rojos.

El estado de hipercoagulabilidad y la predisposición a trombosis se debe a dos factores: la deficiencia de CD59 en la plaqueta permite la fijación de complejos poliméricos de C9 en la membrana plaquetaria, permitiendo así el aumento de la concentración de  $Ca^{++}$  intracelular lo que origina la formación de vesículas en la superficie externa de la membrana plaquetaria que impide mantener los fosfolípidos ácidos en la superficie interna y hace que desde las vesículas externas se generen protrombinasas que favorecen la formación de mayor cantidad de trombina.

Por otra parte la ausencia de receptor de uroquinasa en las células puede permitir que los coágulos formados sean más firmes, promoviendo aún más la trombosis.

La ausencia de receptor  $Fc\gamma RIII$  en los granulocitos HPN predispone a una mayor incidencia de infecciones como sépsis y endocarditis bacteriana. Afortunadamente la incidencia no es tan alta en HPN debido a que la deficiencia de esa molécula es parcial.<sup>10</sup>

La patogenia y los mecanismos que inhiben la hematopoyesis en HPN y su asociación con hipoplasia de médula ósea y mielodisplasia no son totalmente conocidos.

Una teoría postula que están asociados a deficiencia de LFA-3, ya que su ausencia en los monocitos impide la elaboración de Interleucina-2 al ser estimulados por los linfocitos CD2, sin embargo se requieren más investigaciones para esclarecer este hecho. Otros investigadores postulan que el defecto de la hematopoyesis en la enfermedad es independiente de la ausencia de proteínas asociadas al anclaje de GPI.<sup>10,22</sup>

Está bien establecida la relación clínica entre HPN, anemia aplásica y dishemopoyesis. Muchos pacientes cursan con citopenias o alteración en la maduración de alguna de las series hematopoyéticas y es frecuente la detección de células afectadas con fenotipo HPN en estos casos.<sup>27,28,43,44</sup>

Rotoli y colaboradores describieron disminución y citólisis intramedular de las unidades formadoras de brotes eritroides (UFB-E), de las unidades formadoras de colonias de megacariocitos (UFC-Meg) y de las unidades formadoras de colonias de granulocitos-macrófagos (UFC-GM) en pacientes con HPN.<sup>23</sup>

Otros estudios sustentan la evidencia in vivo de que las CTH con la mutación en pig-A y defecto en el anclaje de GPI dominan la hematopoyesis, porque tienen una ventaja de supervivencia sobre las CTH normales.

Se ha informado que algunos pacientes portadores de anemia aplásica tratados exitosamente con inmunosupresores y en remisión evolucionan a HPN.<sup>10</sup> Se sugiere que la mutación de la CTH implicada se produciría durante las fases de remisión de la aplasia<sup>47</sup> o bien desde el inicio de la misma<sup>47,48</sup> lo que sugirió que ambas entidades son diferentes. En base a estudios de clonalidad se concluyó que las dos enfermedades son distintas y que la expresión de éstas depende de la capacidad proliferativa de la médula ósea. Se sugiere que las dos entidades se manifestarían sólo ante la existencia de CTH con defecto en el gen pig-A en la médula ósea (Clona HPN) cuya hematopoyesis está disminuida por procesos supresores que caracterizan a la anemia aplásica.<sup>28,48</sup> Por otra parte, la clona anómala conservaría parcialmente su capacidad regenerativa, adquiriendo una ventaja proliferativa sobre el resto de las clones dañadas hasta alcanzar el número de elementos celulares maduros suficientes para positivizar la prueba de Ham y desarrollar hemólisis detectable.

Esta hipótesis solo explicaría la HPN desarrollada en el curso de una anemia aplásica, pero no los casos de hipoplasia medular sobrevenida en el curso de una HPN típica de varios años de evolución, que aunque menos frecuente se informa también en algunas series.<sup>24</sup> La perturbación ejercida por la clona HPN sobre el microambiente medular y/o sobre las clonas sanas podría explicar dicho fenómeno.<sup>47</sup>

Aunque se ha afirmado que la evolución a leucemia es rara en adultos, la incidencia de HPN que evoluciona a leucemia aguda se estima entre 5 a 10% de los casos.<sup>47</sup> Son todavía desconocidos los mecanismos involucrados en la evolución de HPN a leucemia mieloide aguda. El origen de la clona leucémica se piensa que es fruto de la transformación neoplásica de la clona HPN,<sup>46</sup> sin embargo otros estudios sugieren que ambas entidades surgen de clonas diferentes.<sup>27,45</sup>

#### **Curso clínico y hallazgos de laboratorio.**

Las manifestaciones clínicas de la HPN son variadas. Se ha descrito hemólisis intra y extramedular, hemoglobinuria, fenómenos trombóticos, citopenias de una o más series y aplasia medular.<sup>2,23,24</sup> Frecuentemente el diagnóstico no puede establecerse desde un principio, esto por la gran variabilidad y atipia del cuadro clínico. Una serie de 392 casos informó que hasta en un 36% el diagnóstico no se pudo realizar al inicio del padecimiento. Otra serie informó que dos tercios de los enfermos tampoco tuvieron diagnóstico inicial y que la mediana de retraso en el diagnóstico fue de 21 meses y solo el tercio restante presentó manifestaciones iniciales consideradas típicas de la HPN como hemoglobinuria, ictericia, dolor lumbar o abdominal.<sup>2</sup> La hemoglobinuria nocturna ocurre en forma irregular e inconstante al inicio y durante la evolución.

Son manifestaciones iniciales más frecuentes el síndrome anémico, hemólisis y diatesis hemorrágica. Las crisis hemolíticas durante la evolución pueden coincidir con infecciones, traumatismos, ejercicio físico, tensión emocional, embarazo. El mecanismo no es conocido, sin embargo pueden conducir a insuficiencia renal aguda por depósito tubular de hemosiderina.

La trombosis es particularmente venosa y puede afectar grandes y pequeños vasos. Se ha observado trombosis de venas hepáticas y síndrome de Budd Chiari, cuya aparición brinda un pronóstico desfavorable. La trombosis de vasos de pequeño calibre, demostrable solo en necropsias, puede explicar la hipertensión pulmonar, la cefalea y el dolor abdominal que presentan algunos enfermos.<sup>3</sup>

Un porcentaje menor de pacientes presenta cuadros infecciosos debido a neutropenia, sin embargo gracias al desarrollo de esquemas antimicrobianos efectivos, estos cuadros sólo son fatales en enfermos en los que el trastorno se acompaña de aplasia medular grave.

La Sociedad Francesa de Hematología informa que al momento de establecer el diagnóstico de HPN, la anemia, trombocitopenia y neutropenia están presentes en 90%, 49% y 39% de los casos, respectivamente.<sup>25</sup> El Grupo Cooperativo Mexicano para la Investigación Científica en Hematología identificó 4 clases clínicas de HPN, con una expresión clínica similar a países asiáticos, con mayor prevalencia de anemia aplásica y diatesis hemorrágica y menor prevalencia de trombosis. La mitad de los casos iniciaron como aplasia o hipoplasia medular, y se catalogó como grupo aplásico, 30% como grupo citopénico en los que la médula ósea era normo o hiperclular sin datos de hemólisis o hemoglobinuria y con una o más citopenias, 20% con signos clínicos sugestivos de HPN catalogados como grupo hemolítico, y un 2% con fenómenos trombóticos, sin hemólisis clínica ni hemoglobinuria, con médula ósea normo o hiperclular que constituyó el grupo trombótico.<sup>26,49</sup>

La HPN se asocia a diversos trastornos hematológicos, su asociación con anemia aplásica es la más frecuentemente descrita, se informa también casos de mielodisplasia y leucemia aguda mieloide, lo que sugiere una condición preleucémica, sin embargo los estudios recientes sugieren que estos trastornos son independientes.<sup>27,28</sup>

En muchos pacientes la severidad del cuadro puede disminuir con el tiempo, se informa que hasta un 15% cursa con remisión clínica espontánea con negativización de la prueba de hemólisis ácida. Las remisiones espontáneas

ocurren 10 a 20 años después de realizado el diagnóstico. Esto puede deberse a expansión limitada de la clona HPN, con recuperación dependiente de la capacidad de las CTH normales para repoblar la médula ósea.<sup>2,4,29</sup>

#### **Diagnóstico.**

El diagnóstico se basa en la demostración de hemólisis por activación del sistema de complemento en sistemas hemolíticos in vitro, ya sea por activación de la vía alterna como ocurre en las pruebas de Ham e inulina, o mediante incubación con soluciones isotónicas de baja fuerza iónica como ocurre en la prueba de sucrosa. Estas tres se consideran pruebas diagnósticas mayores.<sup>2,7</sup>

Se han observado variaciones en los resultados de estas pruebas dependiendo de la proporción de las diferentes poblaciones eritrocitarias HPN y de sus índices de sensibilidad a la lisis por complemento, esto en un mismo paciente durante la enfermedad.<sup>6,7</sup> motivo por el cual se sugiere que el diagnóstico debe establecerse con positividad de al menos dos pruebas en dos ocasiones diferentes. Así mismo para evitar falsos negativos los ensayos deben realizarse sin que anteceda una transfusión sanguínea al menos tres semanas previas a la realización de estas.<sup>7</sup> Junto a estas pruebas diagnósticas mayores existen otras que en asociación permiten establecer el diagnóstico, estas son: el déficit en la actividad de fosfatasa alcalina leucocitaria y de acetil colinesterasa en la membrana eritrocitaria, la hemosiderinúria y los parámetros bioquímicos de hemólisis detectados en algún momento de la evolución.<sup>2</sup>

La citometría de flujo con anticuerpos monoclonales que identifican CD55 (DAF), CD59 (MIRL) y otras proteínas de membrana ligadas al anclaje de GPI permite distinguir las células normales de las que tienen fenotipo HPN.<sup>30-34</sup> Esto proporciona una prueba diagnóstica más sensible en comparación a las otras. La identificación de la clona HPN puede realizarse en células mononucleares de sangre periférica.<sup>31-34</sup> limitando los falsos negativos atribuibles a la existencia de glóbulos rojos transfundidos previamente. La detección mediante citometría de flujo de células con defecto en la expresión de proteínas ligadas al anclaje GPI en casos de hipoplasia medular o mielodisplasia permite detectar casos subclínicos de HPN.<sup>31,35,36</sup>

### **Tratamiento.**

No existe un tratamiento convencional curativo, generalmente el tratamiento es poco exitoso y la mayor parte de las veces es paliativo. Incluye terapia transfusional, administración de hierro y suplemento de ácido fólico, medidas que pueden prolongarse durante toda la vida del paciente.

En realidad el tratamiento ideal para esta entidad debe buscar el reemplazo de la clona anormal por CTH capaces de proliferar normalmente y originar descendencia celular sin alteraciones. El trasplante singénico o alogénico de médula ósea ha logrado resultados exitosos<sup>37-39</sup> sin embargo su empleo es aún controversial debido a la alta morbimortalidad del procedimiento y a la dificultad de conseguir un donador compatible, además la evolución crónica de la enfermedad con supervivencia prolongada de los pacientes hace que el trasplante de médula ósea no tenga un rol primordial en el tratamiento de HPN, salvo en pacientes que evolucionan con hipoplasia medular marcada en los cuales este procedimiento está indicado<sup>37-40</sup>

El tratamiento hormonal con andrógenos y esteroides se ha empleado para mejorar las cifras de hemoglobina y el estado clínico de los enfermos, los resultados son variables.<sup>40,41</sup> Algunas series informan que los corticoesteroides pueden suprimir la hemólisis en ciertos pacientes, pero las dosis diarias elevadas que se requieren con este fin son generalmente poco toleradas. El mecanismo de acción de éstas hormonas es poco conocido, aunque se supone que inhiben la activación del complemento por la vía alterna, pueden estimular directamente la proliferación de precursores en la médula ósea y ejercer cambios en el microambiente hematopoyético.<sup>40</sup> A pesar de los informes exitosos con respuesta clínica inmediata empleando prednisona de 15 a 40 mg en días alternos<sup>40</sup> y prednisolona a 60 mg al día<sup>41</sup> se ha demostrado en una serie de pacientes mexicanos que este tratamiento no es efectivo y tiene muchas complicaciones.<sup>23,42</sup>

El tratamiento con andrógenos solo es de beneficio en enfermos con cierto grado de hipoplasia medular, tampoco está libre de efectos colaterales severos.

Se cree que el mecanismo de acción es la estimulación de la médula ósea induciendo la producción de eritrocitos y en menor grado de granulocitos y plaquetas. El uso de andrógenos semisintéticos como oximetolona a 2 mg/Kg/día y mesterolona de 1 a 1.5 mg/Kg/día ha logrado respuesta hematopoyética en un tiempo de tres meses<sup>23</sup> Se considera que de no demostrarse la utilidad de estos medicamentos, el tratamiento debe suspenderse por la posibilidad de hepatotoxicidad severa.<sup>40</sup>

El tratamiento de las crisis hemolíticas está enfocado a disminuir la hemólisis y prevenir sus complicaciones. La transfusión de paquetes globulares mejora las crisis al suprimir la producción de células sensibles al complemento<sup>40</sup> La principal complicación de los episodios hemolíticos es la necrosis tubular aguda por depósito de hemosiderina, a fin de evitar esto se debe mantener una adecuada hidratación y un buen flujo renal.

La prevención de complicaciones y su adecuado tratamiento constituyen parte fundamental del tratamiento de HPN, contribuyendo a mantener la supervivencia prolongada en estos pacientes.

## **II OBJETIVOS .**

- 1.- Conocer los datos demográficos, clínicos y evolutivos de la HPN.**
- 2.- Evaluar el tratamiento empleado en los pacientes con diagnóstico de HPN atendidos en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.**
- 3.- Comparar los resultados con otros previamente informados en la literatura.**

### **III MATERIAL Y METODOS .**

Se evaluaron los expedientes clínicos de 44 pacientes con diagnóstico de HPN admitidos en el Departamento de Hematología-Oncología del Instituto Nacional de la Nutrición entre octubre de 1967 y diciembre de 1995.

En todos los casos el diagnóstico fue confirmado mediante la positividad de dos de las tres pruebas de hemólisis in vitro (Ham, sucrosa, inulina). Se evaluó edad, sexo, diagnóstico inicial, el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HPN, los datos clínicos iniciales y durante la evolución. Se evaluaron también los hallazgos de laboratorio, el tratamiento empleado y su respuesta, las complicaciones, la evolución y la supervivencia (SV) global de cada paciente. Se calculó la SV global mediante el método de Kaplan y Meyer.

Se definió anemia cuando la cifra de hemoglobina en varones fue menor de 14.5 g/dl y en mujeres menor de 13.0 g/dl respectivamente, leucopenia a la disminución de la cuenta absoluta de leucocitos a menos de 3500 por  $\text{mm}^3$ , neutropenia a la disminución de neutrófilos a menos de 2000 por  $\text{mm}^3$  y trombocitopenia a la disminución de plaquetas a menos de 100000 por  $\text{mm}^3$  de sangre. En todos los casos se corrigió la cifra de reticulocitos de acuerdo al hematocrito, definiéndose reticulocitosis como el aumento igual o mayor de 2.5%.

Definimos HPN con patrón aplásico cuando la enfermedad inició con aplasia medular o hipoplásia con o sin hemólisis o hemoglobinuria. HPN con patrón citopénico cuando los pacientes tenían médulas óseas normo o hipercelulares con datos de dishemopoyesis, sin datos clínicos de hemólisis o hemoglobinuria y una o más citopenias. HPN con patrón hemolítico cuando había hemólisis clínica y hemoglobinuria con o sin citopenias y médulas óseas normo o hipercelulares. HPN con patrón trombótico cuando el padecimiento inició con fenómenos trombóticos sin hemólisis clínica ni hemoglobinuria y con médulas óseas normo o hipercelulares.

El tratamiento no fué objeto de ningún protocolo establecido. En general todos los pacientes recibieron transfusión de paquetes globulares cuando la hemoglobina era menor de 8.0 gr/dl o habia síndrome anémico. Se transfundieron plaquetas cuando habia trombocitopenia y hemorragia que comprometia la vida, cuando la cuenta plaquetaria era menor de 20000 por mm<sup>3</sup> y habia hemorragia y en forma profiláctica para evitar sangrado espontáneo si la cuenta era menor de 10000 por mm<sup>3</sup>

Los pacientes recibieron entre 400 a 600 mg al dia de sales de hierro y 35 mg semanales de ácido fólico por via oral en forma suplementaria y cuando se demostró deficiencia de alguno de estos factores El tratamiento farmacológico fué principalmente con andrógenos y corticoesteroides, se administró oximetolona a 2 mg/Kg/día, mesterolona entre 1 a 2 mg/Kg/día y prednisona a dosis variables por via oral.

Se definió como remisión clinica a la desaparición de la sintomatologia, con adecuada respuesta hematológica y normalización de las cuentas celulares hemoperiféricas y ausencia de requerimientos transfusionales, manteniendose esta por más de tres meses despues de suspender el tratamiento farmacológico. Se denominó remisión bioquímica a la negativización de las pruebas de hemólisis in vitro durante la evolución

Por la existencia de más de una citopenia en sangre periférica, en 34 pacientes se practicó aspirado de médula ósea y en 17 se efectuó biopsia de hueso. Los exámenes de laboratorio fueron realizados mediante los procedimientos y técnicas habituales en el laboratorio del Departamento de Hematología y en el laboratorio central del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Veintiun pacientes dejaron de asistir a la consulta externa, en 12 de ellos se actualizó el estado de la enfermedad y la SV mediante entrevistas telefónicas o por correspondencia

Debido a que el estudio se realizó en base a la revisión de expedientes clínicos sin influenciar de manera alguna en el diagnóstico o tratamiento ya establecido y que los datos se manejan en forma confidencial, el estudio no tuvo implicaciones éticas para los pacientes.

## **IV RESULTADOS .**

### **Características de los pacientes.**

Se evaluaron los expedientes clínicos de 44 pacientes, 19 (43%) fueron varones y 25 (57%) mujeres. La mediana de edad al tiempo del diagnóstico fue de 32 años. sin existir diferencia entre ambos grupos respecto a la mediana de edad.

### **Presentación clínica.**

Las manifestaciones consideradas típicas de HPN se presentaron en forma inicial en poco más de la mitad de los pacientes. Precisamente 24 pacientes (54%) comenzaron el cuadro clínico con síndrome anémico asociado a signos sugestivos de hemólisis, en 8 (18%) la manifestación clínica inicial fue hemorragia, en 7 pacientes (16%) únicamente síndrome anémico y 5 pacientes (11%) presentaron manifestaciones hemorragiparas y síndrome anémico. Ningún paciente presentó como manifestación inicial fenómenos trombóticos o infecciones graves atribuibles a leucopenia

**Datos de laboratorio.** Los principales datos se presentan en el cuadro 1

Las pruebas de hemólisis (Ham, sucrosa, inulina) fueron positivas en algún momento de la evolución en todos los pacientes. De los enfermos en los que se efectuaron exámenes de laboratorio para detectar hemólisis como parte de la valoración inicial, en 35 se evidenció aumento de la cifra de reticulocitos, en 29 aumento de deshidrogenasa láctica y en 15 pacientes hiperbilirrubinemia indirecta, en 32 pacientes se detectó hemoglobinuria microscópica. En cuanto a los valores hematológicos en sangre periférica, 36% de los casos presentaron pancitopenia, 34% anemia, 11% anemia y leucopenia, 11% anemia y trombocitopenia y solo 7% de los casos trombocitopenia únicamente. Ningún paciente presentó leucopenia aislada como manifestación inicial. La cifra corregida de reticulocitos mostró un valor igual o mayor a 2.5% en 35 pacientes, con una mediana de 7.1%. Las manifestaciones hemorrágicas iniciales estaban todas asociadas a trombocitopenia grave, esto ocurrió en 13 pacientes.

Ninguno de los pacientes que al diagnóstico estaban leucopénicos presentó infecciones inicialmente, sin embargo en el curso de la evolución 4 desarrollaron sepsis asociada a neutropenia grave.

El examen de médula ósea efectuado en 34 pacientes mostró hiperplasia eritroblástica en 19 casos (56%), aumento de celularidad en forma global en 15 casos (44%) y datos de dishemopoyesis con asincronía en la maduración nucleo/citoplasma y disgranulopoyesis en 12 casos (35%). En tres casos se evidenció hipoplasia medular y en los 6 pacientes en los que el aspirado de médula ósea fue seco, la biopsia de hueso mostró que 5 de ellos presentaban hipoplasia medular. (Ver cuadro 2). Los 13 pacientes con trombocitopenia grave presentaron también disminución de megacariocitos cuando se examinó la médula ósea

Con los datos clínicos, los resultados de laboratorio y la morfología de la médula ósea se establecieron varios diagnósticos iniciales que se muestran en la figura 2.

El tiempo transcurrido desde la presentación de los signos y síntomas hasta el diagnóstico confirmatorio osciló entre 2 a 180 meses con una mediana de 33 meses. En los pacientes con diagnóstico inicial de anemia hemolítica la mediana de tiempo de retraso diagnóstico de HPN fué de 27 meses (2-72), en los casos de anemia aplásica fué de 25 meses (5-180) y en los casos de síndrome mielodisplásico tipo I la mediana fué de 60 meses (18-120).

Siete pacientes acudieron con el diagnóstico establecido de HPN, fueron referidos desde otros centros hospitalarios, en ellos se confirmó el diagnóstico al ingreso hospitalario y todos cursaron con patrón hemolítico. El único paciente que inicialmente tuvo diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) también cursó con patrón hemolítico.

En total 24 pacientes (55%) cursaron con patrón hemolítico, 11 (25%) con patrón aplásico y 9 pacientes (20%) con patrón bicitopénico.

### **Tratamiento y evolución.**

El consumo de hemoderivados fue muy variable entre los pacientes y en cada uno de ellos en el curso de la enfermedad. Todos los pacientes recibieron suplemento de hierro y ácido fólico en algún momento de su evolución.

El tratamiento con andrógenos fue de primera elección; 35 pacientes fueron tratados con oximetolona a 2 mg/Kg/día, 22 pacientes recibieron mesterolona entre 1 a 1.5 mg/Kg/día y cinco casos recibieron otro tipo de andrógenos. La mediana del tiempo de administración fue de 30 y 24 meses para oximetolona y mesterolona, respectivamente. Dieciocho pacientes desarrollaron efectos tóxicos atribuibles a los medicamentos como colestasis intrahepática y virilización en pacientes femeninos que obligaron a la suspensión del medicamento

Trece pacientes recibieron prednisona a dosis variables con una mediana de tiempo de tratamiento de 3 meses. Solo en un paciente se comprobó su beneficio al presentar mejoría de las crisis hemolíticas y de la hematopoyesis. En 11 pacientes (25%) se obtuvo una adecuada respuesta hematopoyética con desaparición de la sintomatología y ausencia de requerimientos transfusionales que se mantuvieron por más de 3 meses después de suspender el tratamiento, a esto se denominó remisión clínica. Diez de estos enfermos recibieron andrógenos y uno solamente prednisona por un tiempo de 24 meses.

De los 11 pacientes que alcanzaron remisión clínica, 5 (54%) tenían HPN con patrón aplásico, 4 pacientes (36%) patrón hemolítico característico y otros 2 casos (18%) HPN con patrón bicitopénico y dishemopoyesis. En tres pacientes las pruebas de hemólisis in vitro se negativizaron en el curso de la evolución, se denominó a esto remisión bioquímica.

Treinta y tres pacientes (75%) no presentaron remisión clínica con el tratamiento farmacológico, 20 casos (61%) tuvieron HPN con patrón hemolítico, 6 (18%) patrón aplásico y 7 pacientes (21%) HPN con patrón bicitopénico y dishemopoyesis. Los datos del tratamiento se muestran en los cuadros 3 y 4.

La mediana global del tiempo de seguimiento fue de 46 meses. Las complicaciones que se observaron durante la evolución se presentan en la figura 3. Dieciocho pacientes presentaron efectos tóxicos secundarios a la administración de andrógenos. 10 pacientes desarrollaron falla renal aguda por necrosis tubular aguda debido al depósito de hemosiderina demostrada por histopatología. Todos ellos recuperaron la función renal después del tratamiento. En 4 casos se documentó serología positiva para hepatitis C atribuyéndose su adquisición al múltiple requerimiento transfusional. Cuatro pacientes presentaron hemorragia cerebral por trombocitopenia grave y dos fallecieron por esa causa. Dos casos desarrollaron fenómenos tromboticos, uno de ellos presentó síndrome de Budd Chiari y el otro trombosis venosa profunda. No se conoce su estado actual porque dejaron de asistir a la consulta externa. Dos pacientes presentaron sepsis por neutropenia grave en el curso de la evolución, y fallecieron por complicaciones de la infección. Ningun paciente evolucionó a leucemia aguda.

Actualmente 28 pacientes continúan vivos y 7 pacientes (16%) han fallecido; 4 de ellos con patrón aplásico murieron por causas relacionadas a la enfermedad, pancitopenia, hemorragia cerebral, sepsis y coagulación intravascular diseminada. Dos pacientes fallecieron por causas no relacionadas a HPN como cancer de mama y complicaciones de lupus eritematoso sistémico. En un paciente no se conoce la causa de muerte. Nueve pacientes dejaron de asistir a la consulta externa de hematología y no fue posible establecer su estado hasta el momento de concluir el estudio. En este grupo de 44 pacientes con HPN la mediana de SV actuarial fue de 19.3 años con un 49% de pacientes vivos a 25 años. (Ver figura 4)

## V DISCUSION .

La HPN continúa siendo una entidad rara, se menciona que la incidencia de la enfermedad en todo el mundo es estimada en un caso por 500000 habitantes.<sup>23</sup> De la población atendida en nuestro hospital en el curso de 28 años podría inferirse que se presenta un promedio de 1.6 casos nuevos al año, con una prevalencia de 44 casos por 105418 pacientes.

En México la prevalencia de la enfermedad es de 2 casos por 100000 habitantes. Se menciona que la búsqueda intencionada y la existencia de centros de referencia contribuyen al diagnóstico de un número mayor de casos.<sup>23</sup>

Los datos demográficos en nuestros pacientes son similares a los publicados en otras series.<sup>2,23-25,47</sup> sin embargo la mediana de edad en nuestros casos fue menor mostrando que el padecimiento se presenta preferentemente en adultos jóvenes aunque no es infrecuente en niños y adolescentes. No informamos pacientes en edad pediátrica puesto que nuestro hospital no atiende a este grupo de enfermos.

Ambos sexos suelen estar afectados, sin embargo al igual que otras series<sup>2,25</sup> existió un ligero predominio en el sexo femenino con una relación 1.3/1 mujeres sobre varones.

La extensa demora en el diagnóstico fue un dato llamativo en nuestro estudio, esta observación se repite en la mayoría de los trabajos.<sup>2,23,47</sup> El cuadro clínico, la baja incidencia, las transfusiones eritrocitarias previas y la escasa sensibilidad de las pruebas de hemólisis in vitro sobre todo cuando se asocia a aplasia medular se aducen como explicación de este hecho.

La presentación clínica en nuestros pacientes no difirió significativamente de la informada en otras series.<sup>2,23,47</sup> La mayoría presentó síndrome anémico y signos sugestivos de hemolisis, sin embargo la mediana de retraso diagnóstico en este grupo de pacientes fue similar a la de otros pacientes con otra sintomatología inicial, esto sugiere que la hemólisis clínica y la hemoglobinuria macroscópica no deben considerarse como signos indispensables para sugerir el diagnóstico.

La posible existencia de falsos negativos al diagnóstico inicial mediante las pruebas diagnósticas mayores de laboratorio reafirma la teoría de que la proporción de los glóbulos rojos HPN I, II y III varía de sujeto a sujeto y en el mismo paciente durante la enfermedad,<sup>7</sup> esto explicaría el porque no en todos los casos se estableció el diagnóstico en forma temprana.

Debido a la amplia gama de expresión clínica de la HPN, es útil la realización de exámenes de laboratorio para identificar la expresión subclínica de estos fenómenos, su práctica muchas veces seriada juntamente con la realización de más de de dos pruebas hemolíticas in vitro a la vez sugirieron el diagnóstico como aconteció en nuestros pacientes.

Aunque la HPN se describe como una anemia hemolítica, su asociación con citopenias es común. La pancitopenia fue la alteración hemoperiférica más frecuente en nuestros pacientes, la existencia de más de una citopenia en el 58% de los casos condujo a la realización de aspirado y biopsia de médula ósea. La hipoplasia medular como causa de la misma se atribuyó al 23 % de estos casos, por lo que esta condición no es la etiología más frecuente. Este hecho junto a la falta de respuesta reticulocitaria y a los datos de dishemopoyesis observadas en un 35% de los casos afirman la teoría de que la hematopoyesis ineficaz es un evento frecuente e importante en HPN.<sup>23</sup> Por otra parte la hiperplasia eritroblástica fue el hallazgo más común en el aspirado medular, situación similar a la observada en otro estudio.<sup>2</sup>

Los diagnósticos iniciales en nuestros pacientes y el retraso en el diagnóstico sugiere que debe considerarse esta entidad en cualquier caso de una o más citopenias sin una causa adecuadamente definida y que la enfermedad no solo debe identificarse como una anemia hemolítica aunque en la mayoría de nuestros casos la HPN se expresó con patrón hemolítico. Esta presentación difiere a la reportada en otras series donde predomina la HPN con patrón aplásico.<sup>2,23,49</sup> (Ver cuadro 5)

Al igual que lo afirmado en otros trabajos, fue rara la presentación de la enfermedad como cuadro infeccioso grave por neutropenia severa. Ningún paciente presentó inicialmente fenómenos trombóticos y estos se desarrollaron en dos pacientes en el curso de la evolución, de manera que la frecuencia de trombosis fue inferior comparada con otras series.<sup>2,23,24</sup>

Varios autores establecen la relación clínica entre HPN y anemia aplásica.<sup>2,23-25,46</sup> En once pacientes (25%) el cuadro clínico y el diagnóstico inicial fue de aplasia medular, proporción similar a la encontrada por Hillmen<sup>24</sup>, Tudela<sup>46</sup> y Socie,<sup>25</sup> sin embargo es significativamente inferior a la informada en otra serie mexicana<sup>26</sup> y española<sup>2</sup> donde el diagnóstico inicial de anemia aplásica alcanzó el 50% y 48%, respectivamente. Todo esto viene a confirmar el polimorfismo clínico existente entre uno y otro paciente.

La demora en el diagnóstico en el grupo de pacientes con anemia hemolítica fue prácticamente similar a la del grupo aplásico, esto último llama fuertemente la atención ya que en otras series<sup>2,47</sup> los datos clínicos de hemólisis condujeron en un tiempo más corto al diagnóstico definitivo de HPN. El escaso número de enfermos en nuestra serie no permite extraer conclusiones significativas de esta observación que quizá esté relacionada con las variaciones existentes en las poblaciones eritrocitarias HPN durante la enfermedad responsables de variaciones en los resultados de los sistemas de hemólisis empleadas como pruebas diagnósticas mayores.

Un dato interesante no referido en otras series fue el hecho de que un 20% de nuestros casos se diagnosticaron inicialmente como síndrome mielodisplásico tipo I con patrón bicitopénico y que el retraso en el diagnóstico fue significativamente mayor comparado con el grupo hemolítico y aplásico, con una mediana de 60 meses, constituyéndose en un problema diagnóstico.

La detección mediante citometría de flujo de células con defecto en la expresión de proteínas ligadas anclaje de GPI en casos de aplasia medular o mielodisplasia permitiría detectar con más sensibilidad los casos subclínicos de HPN <sup>31,35,36</sup> reduciendo la demora diagnóstica.

La identificación de la clona HPN puede realizarse en células mononucleares de sangre periférica<sup>31-34</sup> eliminando los falsos negativos atribuibles a variaciones en las poblaciones de eritrocitos HPN y a la presencia de glóbulos rojos transfundidos previamente en un paciente.

Un evento evolutivo en la enfermedad es el desarrollo de leucemia aguda mieloide.<sup>27,45,47</sup> En ninguno de los casos se estableció este hecho.

La eficacia de la administración de andrógenos y corticoesteroides orales en esta enfermedad está cada vez más cuestionada<sup>42</sup> y no exenta de efectos secundarios, por lo que su empleo se ha ido reduciendo en forma progresiva. La historia natural de la enfermedad es un factor importante para decidir el tratamiento en cada paciente. La terapéutica androgénica fue útil en los enfermos como en otros casos de HPN con aplasia medular.<sup>23,40</sup> La respuesta clínica fue notoria en 11 pacientes, cinco de ellos con patrón aplásico y dos con patrón citopénico. Curiosamente tres pacientes con HPN con patrón hemolítico también presentaron remisión clínica, observación no citada en otros trabajos. Dado el escaso número de enfermos en esta situación no es posible afirmar que estos datos expresen una relación significativa entre el empleo de andrógenos y la mejoría clínica. Como dato anecdótico señalamos que un paciente con HPN hemolítica presentó remisión clínica luego de recibir prednisona durante 24 meses.

El ácido fólico y la administración de hierro oral se realizó en función de las necesidades, sin observarse ningún tipo de reacción, coincidiendo con lo señalado por otros autores.

En algunos paciente con HPN la severidad de la enfermedad disminuye con el tiempo, algunos trabajos refieren que hasta un 15% de los pacientes alcanzan remisión clínica espontánea con negativización de la prueba de Ham.<sup>1,24</sup> Estas remisiones espontáneas ocurren 10 a 20 años después del diagnóstico de HPN. En el trabajo de Hillmen<sup>24</sup> de los 35 pacientes que sobrevivieron 10 o más años, 12 pacientes (34%) eventualmente tuvieron remisión completa espontánea.

Tres pacientes de nuestra serie presentaron negativización de las pruebas de hemólisis varios años después de suspender el tratamiento, se consideró que estaban en remisión bioquímica. Todos habían recibido tratamiento androgénico y continuaban vivos hasta el momento de finalizar el estudio. Un paciente en este estado había presentado extensa hemorragia cerebral temporo-parietal izquierda en etapas iniciales de la enfermedad.

Una posible explicación para la remisión espontánea es el hecho de que las clonas HPN pueden tener una expansión limitada, con recuperación dependiente de la capacidad de proliferación de las CTH normales para repoblar la médula ósea<sup>24,29</sup> Teóricamente en estos casos la clona con la mutación de pig-A y con defecto en las proteínas de anclaje GPI desaparecería, no se conocen estudios al respecto.

La única posibilidad de tratamiento curativo es el trasplante alogénico o singénico de médula ósea.<sup>37,39</sup> Esto solo es posible en una pequeña proporción de pacientes y está asociado con una sustancial morbimortalidad, de ahí que la indicación de un trasplante en estos pacientes es controversial. Los avances recientes en la patogenia de la enfermedad, particularmente en la lesión molecular del gen pig-A abre oportunidades a explorar nuevas modalidades terapéuticas como la terapia génica.<sup>24</sup>

Las causas de fallecimiento fueron similares a las mencionadas en otros trabajos<sup>26-24</sup> difiriendo en cuanto a la trombosis como causa primaria de muerte, que se menciona en una serie francesa y española.<sup>2,25</sup> Nuestra sobrevida estimada a 10 años fue de 73% y a 20 años de 49%. El cuadro 6 muestra comparaciones de la SV con las informadas en otras series.

## **VI CONCLUSIONES .**

- 1.- La historia natural de la HPN es similar a la referida en otros trabajos.**
- 2.- Se confunde con otras entidades por su amplia gama de presentación clínica y evolución.**
- 3.- No existe un tratamiento convencional curativo, aunque existen respuestas ocasionales con tratamiento hormonal.**
- 4.- La sobrevida es prolongada con persistencia de la enfermedad.**

## VII ANEXOS .

## CUADRO 1. HPN: DATOS DE LABORATORIO

---

	Número Pacientes*	%
Prueba Inulina +	44/44	100
Prueba Sucrosa +	43/44	98
Prueba HAM +	43/44	98
Anemia	41/44	93
Reticulocitosis	35/44	79
Hemoglobinuria microscópica	32/44	73
Aumento de DHL	29/44	66
Trombocitopenia	24/44	54
Leucopenia	21/44	48
Hiperbilirrubinemia indirecta	15/44	35

\* Número de casos con hallazgo/Número de casos investigados

## **CUADRO 2. HPN: HALLAZGOS EN ASPIRADO DE MEDULA OSEA**

---

	<b>Número de pacientes*</b>
<b>Hiperplasia eritroblástica</b>	<b>19/34</b>
<b>Hipercelularidad</b>	<b>15/34</b>
<b>Megacariocitos disminuidos</b>	<b>13/34</b>
<b>Asincronía en maduración nucleo/citoplasma</b>	<b>11/34</b>
<b>AMO seco**</b>	<b>6/34</b>
<b>Megacariocitos aumentados</b>	<b>4/34</b>
<b>Hipoplasia medular</b>	<b>3/34</b>
<b>Disgranulopoyesis</b>	<b>1/34</b>

**\* Número de casos con hallazgo/Número de casos investigados**

**\*\* Hipoplasia medular en biopsia ósea en 5 casos**

## CUADRO 3. HPN: TRATAMIENTO

---

	Número pacientes*	Tiempo de Tx (meses)	
		mediana	Rango
<b>ANDROGENOS</b>			
<i>Oximetolona</i>	35/44	30	1-279
<i>Mesterolona</i>	22/44	24	1-116
<i>Otros</i>	5/44	----	----
<b>PREDNISONA</b>	13/44	3	0-24
<b>OTROS Tx</b>			
<i>Danazol</i>	2/44	----	----
<i>Esplenectomía</i>	1/44	----	----
<i>IFN alfa</i>	1/44	----	----

\* Número de casos con hallazgo/Número de casos investigados

## CUADRO 4. HPN: RESPUESTA A TRATAMIENTO

---

	N*	Remisión clínica	No remisión clínica
<b>Patrón Hemolítico</b>	24	4 (36.4%)	20 (60.6%)
<b>Patrón Aplásico</b>	11	5 (45.4%)	6 (18.2%)
<b>Patrón Bicitopénico</b>	9	2 (18.2%)	7 (21.2%)

\*Número de pacientes

## **CUADRO 5. HPN: ASOCIACION DE HPN CON ANEMIA APLASTICA**

---

	<b>% de casos con Dx inicial de Anemia aplástica</b>
Góngora Biachi <sup>49</sup>	50
Hillmen <sup>24</sup>	20
Socie <sup>25</sup>	30
Tudela <sup>47</sup>	28
Cervantes <sup>2</sup>	48
INNSZ*	25

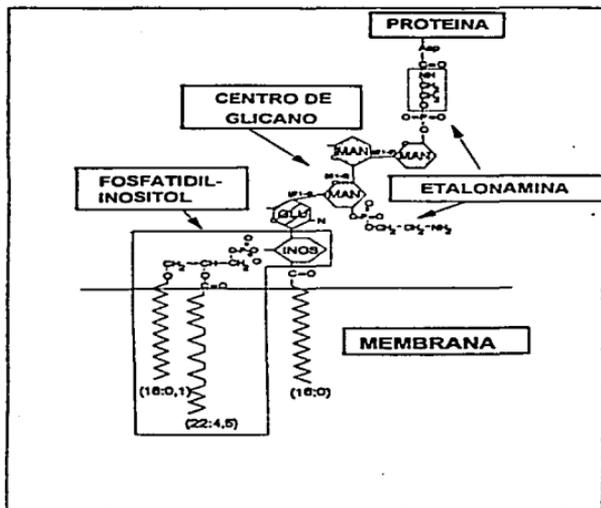
\* Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

## CUADRO 6. HPN: SUPERVIVENCIA

	N**	10 años	15 años	20 años
<i>Gongora-Biachi y cols.</i> <sup>49</sup>	142	71%	-----	57%
<i>Hillmen y cols.</i> <sup>24</sup>	80	51%	42%	32%
<i>Socie y cols.</i> <sup>25</sup>	220	65%	48%	-----
<i>Tudela y cols.</i> <sup>47</sup>	21	68%	68%	68%
<b>INNSZ*</b>	<b>44</b>	<b>73%</b>	<b>49%</b>	<b>49%</b>

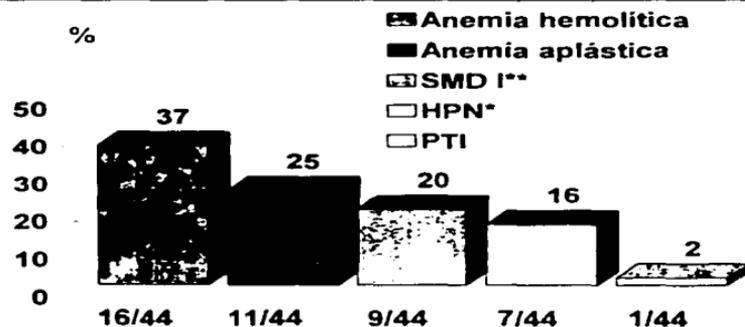
\* Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

\*\* Número de pacientes



**FIGURA 1. HPN: ANCLAJE DE GLICOSIL-FOSFATIDILINOSITOL**

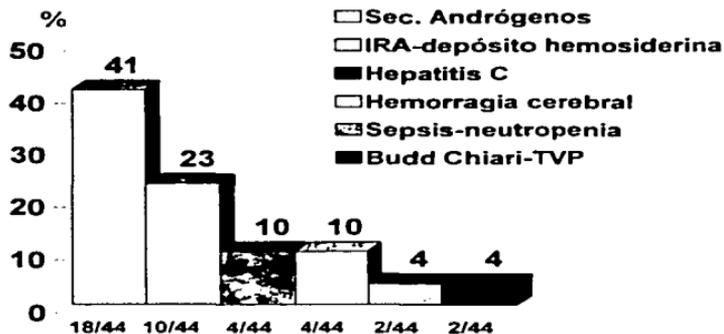
## FIGURA 2. HPN: DIAGNOSTICO INICIAL



\* Diagnóstico fuera INNSZ

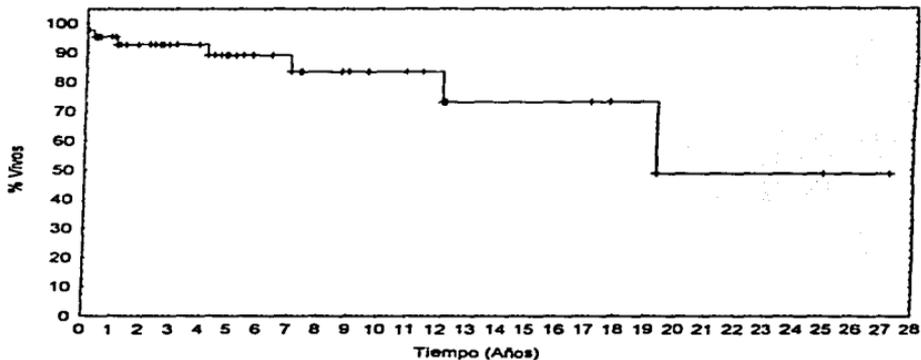
\*\* Síndrome Mielodisplásico Tipo I

### FIGURA 3. HPN: COMPLICACIONES



\* 4 con "patron aplásico" murieron por pancitopenia con hemorragia cerebral, sepsis, CID.

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA  
SOBREVIDA



**FIGURA 4. HPN: SUPERVIVENCIA GLOBAL**

## VIII BIBLIOGRAFIA .

- 1.- Dacie JV, Lewis SM. Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: Clinical manifestations, haematology and nature of the disease. Ser Hematol 1972;5:3
- 2.- Cervantes F, Montserrat-Costa E, Rozman C, Aguilar JL, Feliu E, Grañena A, et al. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Estudio de veintin casos y revisión de la literatura. Sangre 1979;24 534
- 3.- Beutler E. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In Williams Hematology, part V, p 252. Fifth edition 1995
- 4.- Jenkins DE, Johnson RM, Hartman RC."Uptake of anti-C4 and anti C-3 by erythrocytes from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria hemolytic systems". J Clin Invest 1970;49:49a
- 5.- Rosse WF, Dacie JV. Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. J Clin Invest 1966;45:736
- 6.- Rosse WF, Adams JP, Thorpe AM. The population of cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria of intermediate sensitive to complement lysis:Significance and mechanism of increased immune lysis. Brit J Maematol 1974;28:281
- 7.- Góngora-Biachi RA, Kuory-Mancebo L, Dillman E, et al. Relación entre los sistemas de hemólisis y las variaciones celulares en la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sangre 1984;29:384
- 8.- Ferguson MA, Homans SN, Dwek RA, Rademacher TW. Glycosylphosphatidylinositol moiety that anchors trypanosoma brucei variant surface glycoprotein to the membrane. Science 1988;239:753

- 9.- Rosse W. The glycolipid anchor of membrane surface proteins. *Seminars in hematology* 1993;30:219
- 10.- Rosse W, Russell W. The molecular basis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood* 1995;86:3277
- 11.- Hirose S, Ravi L, Prince GM, et al. Synthesis of mannosylglucosaminylinositol phospholipids in normal but not paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:6025
- 12.- Norris J, Hall S, Ware RE, Kamitan T, Chang H-M, Yeh ETH, Rosse W. Glycosyl-phosphatidylinositol anchor synthesis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Partial or complete defect in an early step. *Blood* 1994;83:816
- 13.- Hillmen P, Bessler M, Mason PJ, Watkins WM, Luzzatto L. Specific defect in N-acetylglucosamine incorporation in the biosynthesis of the glycosylphosphatidylinositol anchor in cloned cells lines from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:5272
- 14.- Miyata T, Takeda J, Cida Y, et al. The cloning of pig-A, a component in the early step of GPI-anchor biosynthesis. *Science* 1993;259:1318
- 15.- Leon WMM, Terstappen L, Njuyen M, Huang S, Lazarus H, Medof ME. Defective and normal haematopoietic stem cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1993;84:504
- 16.- Miyata T, Yamada N, Iida Y, Nishimura J, Takeda J, Kitani T, Kinoshita T. Abnormalities of PIG-A transcripts in granulocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1994;330:249
- 17.- Yamada N, Miyata T, Maeda K, Kitani T, Takeda J, Kinoshita T. Somatic mutations of the PIG-A gene found in japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;85:885

- 18.- Wape R, Rosse W, Howard T. Mutations within pig-A gene in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1994;83:2418
- 19.- Bessler M, Mason P, Hillmen P, Luzzatto L. Somatic mutations and cellular selection in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Lancet* 1994;343:951
- 20.- Edberg JC, Salmon JE, Whitlow M. Preferential expression of human Fc gamma RIIIPMN (CD16) in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Discordant expression of glycosyl phosphatidylinositol-linked proteins. *J Clin Invest* 1991;86:58
- 21.- Josten K, Tooze J, Borthwick-Clarke C, Gordon-Smith E, Rutherford T. Acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria studies on clonality. *Blood* 1991;78:3162
- 22.- Rotoli B, Luzzatto L. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Seminars in Hematology* 1989;26:201
- 23.- Góngora R, Sosa J, Duarte L, Pinto D, Gonzalez P, Achach J. Hemoglobinuria paroxística nocturna: Analisis de 36 casos. *Sangre* 1987;32:27
- 24.- Hillmen P, Lewis S, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1995;333:1253
- 25.- Socie G, Mary J, Gramont A, Rio B, Leporrier M, Gluckman E, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Long term follow-up and prognostic factors. *Lancet* 1996;348:573
- 26.- Góngora R, Gonzalez P, Gonzalez J, Delgado, Silva, Rico G. Clinical spectre and prognostic factors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Mexico. *Revista de Investigación Clínica* 1994 (suppl 1) :12a"XXV Congress of the International Society of Hematology"

27.- van Kamp H, Smith J, van den Berg E, Halie M, Vellenga E. Myelodysplasia following paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: evidence for the emergence of a separate clone. *Br J Haematol* 1994;86:399

28.- Griscelli-Bennaceur A, Gluckman E, Scrobohaci M, Jonveaux P, Vu T, Bazarbachi A, Carosella E, Sugaux F, Socie G. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria search for a pathogenetic link. *Blood* 1995;85:1354

29.- Dacie J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Sangre* 1995;85:1354

30.- Kwong Y, Lee C, Chan T, Chan L. Flow cytometric measurement of glycosylphosphatidyl-inositol-linked surface proteins on blood cells of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Clin Pathol* 1994;102:30

31.- Schubert J, Alvarado M, Uciechowski, Zielinska-Sknowronek M, Freund M, Vogt H, Schmidt RE. Diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using immunophenotyping of peripheral blood cells. *Br J Haematol* 1991;79:487

32.- Fukioka S, Yamada T. Varyng Populations of CD 59 negative, partly positive, and normally positive blood cells in diferent cell lineages in peripheral blood of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients. *Am J Hematol* 1994;45:122

33.- Van der schoot C, Juizinga T, van't Veer-Korthof E, Wijmans R, Pinskieter J, von dem Borne AEGK. Deficiency of glycosyl-phosphatidylinositol-linked membrane glycoproteins of leukocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, description of a new diagnostic cytofluorometric assay. *Blood* 1990;76:1853

34.- Plesner T, Hansen N, Carlsen K. Estimation of PI-bound proteins on blood cells from PNH patients by quantitative flow cytometry. *Br J Haematol* 1990;75:585

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 35.- Schrezenmeier H, Ilijewa S, Prümmer O, Raghavachar A, Heimpel H. Deficiency of glycosylphosphatidyl-inositol anchored proteins(GPI-AP) in aplastic anemia(AA):High frequency of GPI-AP deficit reticulocytes and higher sensivity of flow cytometric analysis of reticulocytes compared to hemolysis tests for detection of PNH-clone in AA. Blood 1995;86(suppl1):131a
- 36.- Nissen C, Filipowicz A, Dalle Carbonare V, Moser Y, Wartmann Ch, Jurado S, Tichelli A, Gratwohl A, Speck B. Subclinical Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria (PNH) in aplastic anemia:Incidence and predictive factors for progression to clinical disease Blood 1995;86(suppl 1):507a
- 37.- Hersko C, How G, Gale R, Cline M. Cure of aplastic anemia in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin. Failure of peripheral-leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. Lancet 1979;1:945
- 38.- Szer J, Deeg H, Witherspoon R, Fefer A, Buckner C, Thomas E, Storb R. Long term survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with aplastic anemia. Ann Intern Med 1984;101:193
- 39.- Kawahara K, Witherspoon R, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1992;39:283
- 40.- Rosse W. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1982;60:20
- 41.- Issaragrisil S, Piankijagum A, Tang-naitrisorana Y. Corticosteroids therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol 1987;25:77
- 42.- Cortes J, Labardini J. Steroid therapy is ineffective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1991;78(suppl 1):407a

- 43.- Nakakuma H, Nagakura S, Iwamoto N, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone in bone marrow of patients with pancytopenia. *Blood* 1995;85:1371
- 44.- Schubert J, Vogt HG, Zielinska-Skowronek M, et al. Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. *Blood* 1994;83:2323
- 45.- Stafford HA, Nagarjan S, Weinberg JB, Medof ME. PIG-A, DAF and proto-oncogene expression in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria associated acute myelogenous leukaemia blasts. *Br J Haematol* 1995;89:72
- 46.- Davide DV, Gluk WL, Rosse WF, Weinberg JB. Acute myeloblastic leukemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. evidence of evolution for the anormal paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clone. *J Clin Invest* 1987;79:314
- 47.- Tudela M, Jarque I, Pérez-Sirvent ML, Palau J, Sanz MA. Perfil clínico y evolutivo de la hemoglobinúria paroxística nocturna. *Sangre* 1993;38:301
- 48.- Joster KM, Tooze JA, Borthwick-Clarke C, Gordon-Smiyh EC, Rutherford TR. acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: studies on clonality. *Blood*;78:3162
- 49.- Góngora Biachi R, Gonzalez P. Anemias hemolíticas causadas por trastornos de la membrana eritrocítica. En *Fundamentos de Hematología*. G.J. Ruiz Argüelles pag 68 1º edición 1994