



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"INCIDENCIA DE HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA
NOCTURNA EN DIAGNOSTICO INICIAL
DE ANEMIA APLASTICA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE :
MEDICO INTERNISTA

PRESENTA:
DRA. GRACIELA MEZA LOPEZ

ASESOR:
DR. MOISÉS XOLOTL CASTILLO

282458



MÉXICO, D.F.,

FEBRERO DEL 2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

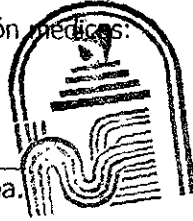
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Jefe de educación e investigación médicas:

~~Dr. Jesús Arenas Osuna,~~



hospital de especialidades

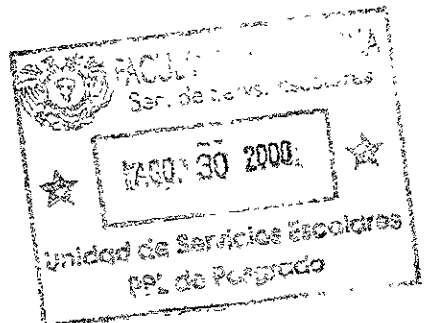
Titular del curso **DIVISION DE EDUCACION
INVESTIGACION MEDICA**

~~Dr. Raúl C. Ariza Andraca.~~

Nombre del alumno:

~~Dra. Meza López Graciela.~~

Número definitivo de protocolo: 99-690-0143



AGRADECIMIENTOS:

A mi esposo Emilio:

Por su apoyo incondicional para que lograra mi objetivo: la realización de mi especialidad.

A mis hijos Emilio Jr. y Kathya:

Por ser el tesoro mas valioso que tengo y quienes me han dado la entereza para continuar mi superación.

A mis padres Arturo y Graciela:

Por haberme dado la mejor herencia: mi profesión.

A Dios:

Por permitirme vivir, y:

A mis profesores:

Por el tiempo compartido de enseñanza.

RESUMEN.

Título: Incidencia de hemoglobinuria paroxística nocturna en diagnóstico inicial de anemia aplástica.

Objetivo: Determinar la incidencia de anemia aplástica en pacientes con presentación clínica inicial de anemia aplástica.

Diseño: Clínico, prospectivo, transversal, de efecto a causa y abierto.

Material y métodos: De 40 pacientes con diagnóstico inicial de anemia aplástica (AA) de la clínica de AA del servicio de Hematología del CMNR, se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con sospecha clínica y bioquímica de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con ictericia, coluria, reticulocitosis, deshidrogenasa láctica elevada (DHL) y mala respuesta al tratamiento inmunosupresor (ciclosporina A, globulina antilinfocito ó ambas), por lo menos en los primeros seis meses de tratamiento.

Resultados: De los 40 pacientes elegidos, 9 (20.2%) viraron a HPN en tiempo promedio de 49.9 meses, de los cuales 6 (66.6%) tenían diagnóstico inicial de AA grave, 2 (22.2%), AA moderada y 1 (11.1%) AA leve. 4 de ellos fueron refractarios al tratamiento inmunosupresor, dos tuvieron remisión completa y tres remisión parcial, en un período de tiempo de 42.4 meses.

Conclusión: La HPN en población mexicana tiene incidencia mayor que en otras partes del mundo, donde la presentación clínica y morfológica es la hipoplásica; la terapia inmunosupresora en HPN no es tan efectiva como en AA, aunque el tratamiento de elección en ambas es el trasplante de médula ósea de donador HLA compatible.

Palabras clave: hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia aplástica, viraje.
Paroxysmal nocturnal hemoglobinury, aplastic anemia, turn.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

La anemia aplásica es un síndrome de insuficiencia medular caracterizado por pancitopenia periférica e hipoplasia medular. La severidad de la anemia aplásica ha sido bien definida en base a criterios de Camitta publicados inicialmente en 1979: (1) médula ósea con menos de 25% de la celularidad normal ó menos del 50% de celularidad con menos de 30% de la hematopoesis; y (2) dos de los siguientes tres criterios en sangre periférica: neutrófilos absolutos menor de 500/ μ l; plaquetas menor de 20,000/ μ l; anemia con reticulocitos menor de 1% (1).

La anemia aplásica difiere de la agranulocitosis y de la aplasia pura de serie roja, dado que solo involucra la producción de granulocitos y eritrocitos respectivamente; de la mielodisplasia en que la morfología es anormal y las anormalidades cromosómicas son comunes; y de la anemia de Fanconi, en que la anemia es congénita.

En todas estas alteraciones, el sistema inmune puede influir en la hematopoesis. Después de la exposición a un antígeno, las células y citocinas del sistema inmune actúan destruyendo la célula tallo en médula ósea, reduciendo el número circulante normal de leucocitos, eritrocitos y plaquetas. La terapia inmunosupresiva puede revertir este proceso, primero en la mejoría de la médula ósea y posteriormente mejorando parcial o totalmente la pancitopenia

Las complicaciones tardías de la anemia aplásica no solo es la recaída de la pancitopenia sino que muchas veces evoluciona a enfermedades hematológicas malignas clonales (2).

Las poblaciones anormales de células hematopoiéticas aparecen, incluyendo síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mieloide aguda (LAM), y en particular, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

Se ha demostrado en varios estudios que la hemoglobinuria paroxística nocturna ocurre en un 9% y la leucemia aguda con el síndrome mielodisplásico en un 16% a 10 años después de el tratamiento inmunosupresor de la anemia aplásica.

La HPN se presenta con una variedad de síndromes clínicos y es asociada con preexistencia de anemia aplásica. Aunque muchos hallazgos típicos de la HPN son episodios nocturnos de hemólisis intravascular, un incremento en el riesgo de cuadros trombóticos y tendencia a infecciones. En HPN los eritrocitos son anormalmente susceptibles a la lisis mediada por el complemento, aunque también están comprometidos los leucocitos y las plaquetas (3,4,5,6, 7)

La hemoglobinuria paroxística nocturna se caracteriza por una deficiencia adquirida en la que las subpoblaciones de células sanguíneas, presentan deficiencia de la glucosilfosfatidilinositol y defecto para anclar las moléculas que están en la circulación. Esta anomalía presenta como consecuencia expansión de uno ó más progenitores de la médula ósea por alteración somática. La ausencia del anclaje al glucosilfosfatidilinositol (GPI) de proteínas reguladoras del complemento como el factor acelerador de decaimiento (CD55), e inhibidor de membrana de lisis reactiva (CD59) confiere una mayor susceptibilidad a la activación del complemento. Este defecto puede estar en todos los leucocitos y ha sido observado en un 5 a 30% en linfocitos; en algunos casos el compromiso en los eritrocitos es poco pero con afectación de los granulocitos y monocitos (8,9,10).

Uno de los conceptos que han emergido en la década de los 90s es considerar si la HPN es una enfermedad primaria o secundaria al daño de la médula ósea. Los trabajos de Luzato y colaboradores sugieren que la clona de HPN emerge como defensa a algún factor externo ó interno que inhiba la hematopoiésis normal, pero incapaz de inhibir las células hematopoiéticas deficientes en las proteínas ancladas en el GPI (11).

El diagnóstico se realiza en bases clínicas, morfológicas y bioquímicas por pruebas de hemólisis llamadas pruebas de Ham, sucrosa e inulina y pruebas más específicas por medio de citometría de flujo y determinación de la expresión de CD55 y CD59 (12,13,14,15,16,17).

MATERIAL Y METODOS:

De la población de 40 pacientes con diagnóstico de anemia aplásica y tratamiento inmuno supresor (Ciclosporina A y/o Globulina antilinfocito) sin respuesta al menos durante los primeros seis meses, se revisaron los expedientes de los pacientes adscritos a la clínica de **anemia aplásica** del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" y que tuvieran sospecha clínica de **hemoglobinuria paroxística nocturna** por ictericia, co luria, elevación de deshidrogenasa láctica sin causa aparente, incremento de bilirrubina indirecta, y/o normoblastos en sangre periférica, se les determinó nuevas pruebas de hemólisis (pruebas de: Ham, inulina y sucrosa), además de biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático y nuevo aspirado de médula ósea con biopsia de hueso en caso de no haberse contado con ellos al momento de la sospecha diagnóstica.

Los estudios se realizaron en la sección de anemias y morfología del laboratorio de Hematología "especial" del **HECMNR** (biometría hemática y pruebas de hemólisis) y la química sanguínea así como las pruebas de función hepática, en laboratorio central del **HECMNR**.

Los estudios realizados fueron con el consentimiento previo de los pacientes.

RESULTADOS:

De la población de 40 pacientes con diagnóstico inicial de **anemia aplástica** de la Clínica de anemia aplástica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza", 9 pacientes (20.2%), cuatro fueron mujeres y cinco fueron hombres, con un rango de edad de 21 a 78 años (X 40.7 años), viraron a **hemoglobinuria paroxística nocturna** en un tiempo promedio de 49.4 meses (rango 1 a 324 meses), 6 pacientes (66.6%) tenían diagnóstico inicial de **anemia aplástica grave**, dos pacientes (22.2%), **anemia aplástica moderada** y uno (11.1%), **anemia aplástica leve**

La respuesta inmunosupresora en cuatro pacientes fue refractaria (44.4%), en dos - pacientes (22.2%), se obtuvo una remisión completa y en 3 pacientes (33.3%), se obtuvo una remisión parcial en un lapso de tiempo de 42.4 meses. Seis pacientes fueron tratados con danazol/ciclosporina A, dos pacientes con ciclosporina A/Globulina antilinfocítica y a uno se le realizó trasplante de médula ósea de donador HLA compatible.

El valor de deshidrogenasa láctica sérica promedio fue de 656 U/L (181 a 2699 U/L), y de reticulocitos corregidos 3.08% (1.1% a 9.62%).

En la biopsia de hueso la celularidad reportada fue de 5-10% en cinco pacientes, en 2 Pacientes fue de 30-50% y en dos no valorable por técnica inadecuada a la toma de la biopsia de hueso.

Las transfusiones requeridas fueron en promedio de 37.7 unidades de paquete globular con un rango de 4 a 150 unidades y de concentrados plaquetarios 17.7 unidades con un rango de 10 a 60 .

DISCUSION:

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una enfermedad clonal adquirida manifestada por hemólisis intravascular y que clínicamente se manifiesta por ictericia, coluria, elevación de reticulocitos y deshidrogenasa láctica; la sangre periférica puede mostrar anemia, sin embargo la presentación en nuestra población es con pancitopenia por expansión clonal a las líneas leucocitaria y plaquetaria con la consiguiente confusión clínica de anemia aplásica, sin embargo la presentación posterior a un cuadro irrefutable de anemia aplásica se ha reportado en un 16% posterior a 10 años de evolución y de tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A y/o globulina antilinfocito; en nuestra población los hallazgos son totalmente distintos con una incidencia del 22.2% y una conversión en un lapso de tiempo de cuatro años.

Los cuadros hemorrágicos y purpúricos tienen predominancia en la presentación clínica y con requerimientos altos de fracciones sanguíneas y potencialidad de desarrollar autoanticuerpos con hipersensibilidad posterior y descartando posibilidad de trasplante alogénico por riesgo alto de desarrollar enfermedad de injerto contra hésped.

Por otra parte los procesos infecciosos bacterianos y micóticos así como virales son en mucho la causa de muerte en éstos pacientes por lo que requieren de múltiples tratamientos antibióticos profilácticos.

De acuerdo a lo anterior idealmente todo paciente con anemia aplásica así como con hemoglobinuria paroxística nocturna deberán tratarse con trasplante de médula ósea dada la incidencia elevada de recaída y de conversión a otras enfermedades clonales.

CONCLUSIONES:

La hemoglobinuria paroxística nocturna en la población mexicana tiene una incidencia mayor que en otras partes del mundo.

La evolución como parte de la historia natural de la anemia aplástica, así como la conversión a patologías clonales tiene una presentación distinta ya que en la literatura se ha informado un tiempo promedio de 10 años.

La presentación hipoplásica es más frecuente en la población mexicana de acuerdo a los reportes de biopsia de hueso.

La incidencia en este estudio fue mas frecuente en el sexo masculino que en el sexo femenino.

La respuesta inmunosupresora no parece ser efectiva en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna como en anemia aplástica, sin embargo el tratamiento de elección en las enfermedades es el trasplante de médula ósea siempre que se tenga un donador HLA compatible.

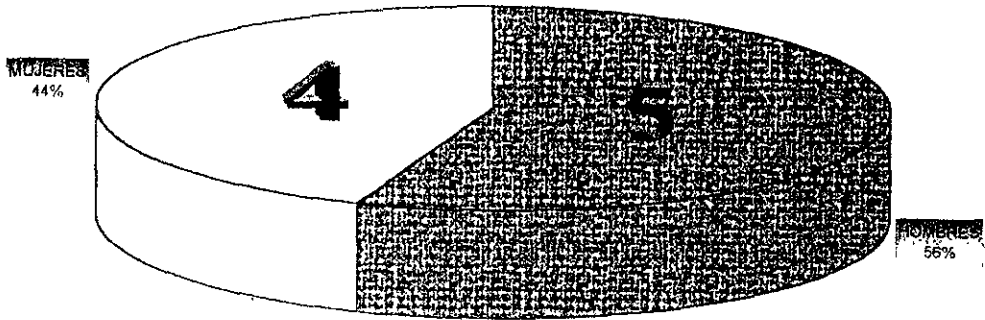
BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Aplastic anemia and stem cell biology. Hematology/Oncology clinics of North America, Vol. 11 No 6 December 1997.
- 2.- The pathophysiology of acquired aplastic anemia. NEJM Vol. 336 No 19, May 8, 1997: pp1365-1372.
- 3.- Acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Studies on clonality. Blood, Vol. 78, No 12 (December 15), 1991: 3162-3167.
- 4.- Long term (5 to 20 Years) evolution of nongrafted aplastic anemia. Blood, Vol. 76, No 11 (December 1), 1990: pp 2222-2228.
- 5.- Reviews in molecular Medicine. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. Medicine, Vol. 76, No 2, 1997: pp 63-93.
- 6.- Apoptosis resistance of blood cells from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and myelodysplastic syndrome. Blood, Vol. 90, No 7 (October 1), 1997: pp 2716-2722.
- 7.- Progressive telomere shortening in aplastic anemia. Blood, Vol. 91, No 10 (may 15) 1998: pp 3582-3592.
- 8.- Perfil clínico y evolutivo de la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sangre, Vol. 38, No 4, 1993: pp 301-307.
- 9.- Inherited complete deficiency of 20 kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. NEJM. Vol. 323, No 17 (Oct 25) 1990: pp 1184-1189.
- 10.- Development of the glycosylphosphatidylinositol-anchoring defect characteristic for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in patients with aplastic anemia. Blood, Vol 83 No 8 (April 15), 1994: pp 2323-2328.

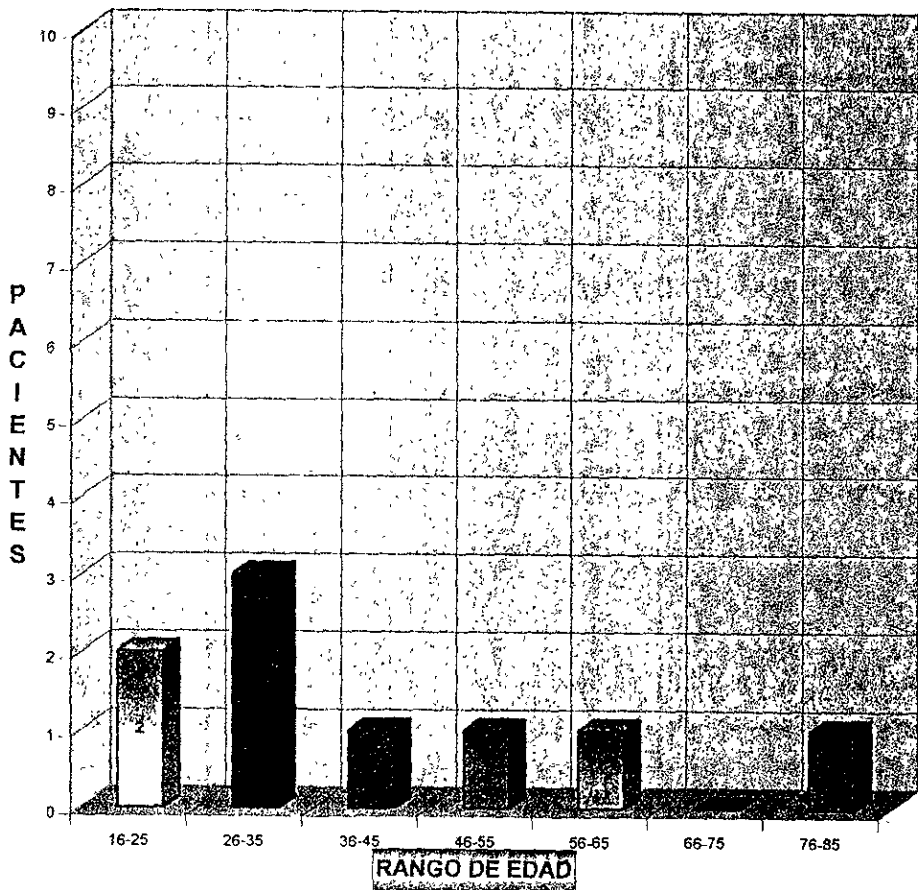
- 11.- Hemoglobinuria paroxística nocturna: apuntes sobre su historia. Rev Biomed, Vol 10, No 2 (Abril-Junio), 1999: pp 129-136.
- 12.- Detección de clones HPN mediante citometría de flujo en anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna. Sangre, Vol 44, No 3, 1999: 199-203.
- 13.- Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, Vol 35, No 4 (April) 1990: pp 462-475.
- 14.- The sugar water test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. NEJM, Vol 275 No 3, 1966: pp155-157.
- 15.- Relación entre los sistemas de hemólisis y las variaciones celulares en la hemoglobinuria paroxística nocturna. Sangre, Vol 29, No 4-A, 1984: pp 384-390.
- 16.- Recent advances in flow cytometry: application to the diagnosis of hematologic malignancy. Blood, Vol 90, No 8 (October 15) 1997: pp 2863-2892.
- 17.- Tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna con globulina antilinfocito. Rev Invest Clin, Vol 45, No 5 (Septiembre-Octubre), 1993: pp 457-461.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

FIGURA 1



EDADES

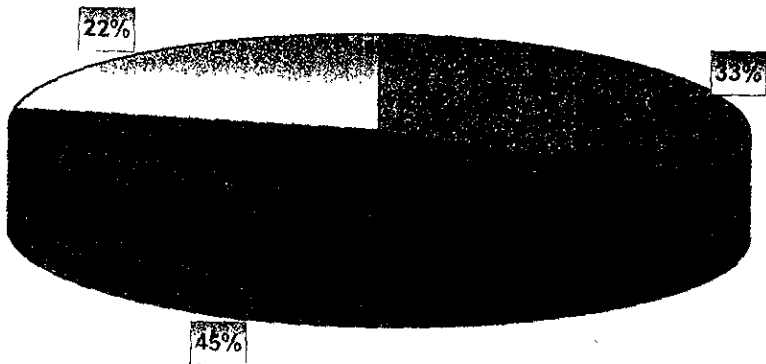


Incidencia de HPN en AA

prueba	# pacientes	%
Ham	9	100
Inulina	3	33
sucrosa	1	1

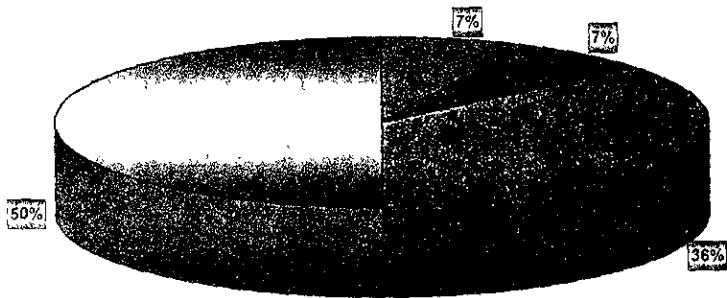
Incidencia de HPN en AA

Dx inicial	# pacientes	%
AAG	6	66.6
AAM	2	22.2
AAL	1	11.1



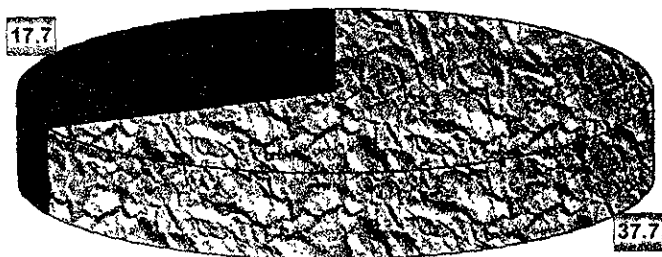
■ COLURIA ■ ICTERICIA □ SIN COLURIA NI ICTERICIA

SITIOS DE SANGRADO



■ SINDROME PURPURICO ■ HEMORRAGIA DE T. DIGESTIVO ■ EPISTAXIS ■ GINGIVITIS

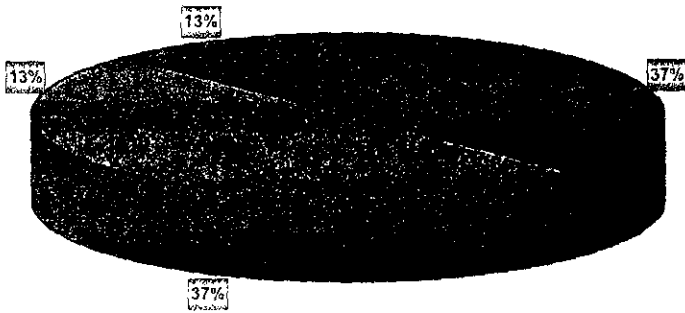
TRANSFUSIONES REQUERIDAS



PAQUETE GLOBULAR

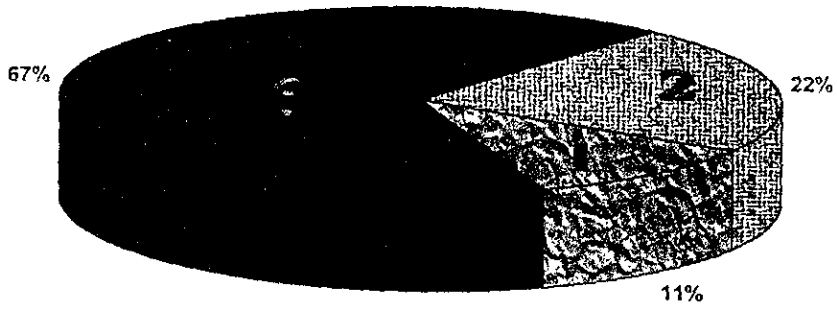
CONCENTRADOS PLAQUETARIOS

INFECCIONES



■ VIAS URINARIAS ■ VIAS RESPIRATORIAS ALTAS ■ GASTROINTESTINAL ■ CELUL

TRATAMIENTO



■ ANÁBOLICOS ▨ ANÁBOLICOS + CP-A ▩ TMO

RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

