La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) fue descrita por primera vez por Strubing en 1882.[1, 2] Desde 1928 se la conoce como enfermedad de Marchiafava-Micheli debido a que ambos investigadores describieron independientemente la "hemosiderinuria perpetua".

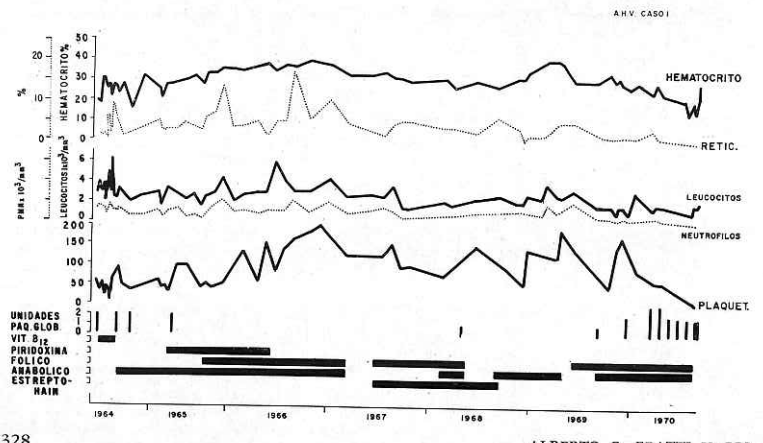
Con el mejor conocimiento de las formas clínicas de la enfermedad y con el hallazgo de técnicas más simples para su identificación,[3-6] su diagnóstico se ha simplificado y es de esperarse que la frecuencia de la HPN, calculada en un caso por cada millón de habitantes,[7] sea mayor. Muchas características permanecen sin explicación y el tratamiento se hace con grandes limitaciones.

En México se han informado cuatro casos [8, 9] y por ello el objeto principal de esta comunicación es dar a conocer nuestras observaciones en relación con las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, las complicaciones y la respuesta al tratamiento en siete pacientes que hemos tenido oportunidad de asistir.

Casos clínicos

Caso 1. (Fig. 1) A.H.V. Paciente femenina de 57 años, expuesta a DDT, gasolina y amoníaco en los últimos 20 años. Ingresó el 17-IX-64 por dos años de evolución con anemia, púrpura y una reacción transfusional. Tenía pancitopenia, reticulocitosis, medula ósea con rección normoblástica intensa y pielonefritis por *Klebsiella sp.* Se dio tratamiento con anabólicos y ácido fólico, con lo cual hubo mejoría de la pancitopenia y menos requerimientos transfusionales. En 1967 se practicó por primera vez una prueba de Ham que resultó débilmente positiva; un año después las pruebas de hemolisis en medio ácido y en sucrosa fueron francamente positivas. Por sospecha de tuberculosis renal se dio tratamiento con estreptomicina e isoniazida durante 16 meses, con remisión de los síntomas urinarios. En enero de 1970 aparecieron infecciones de repetición, acentuación de la pancitopenia, mayores requirimientos transfusionales y en

1 Evolución del caso 1



GACETA MEDICA DE MEXICO
Vol. 106 - No. 4 - Octubre 1973

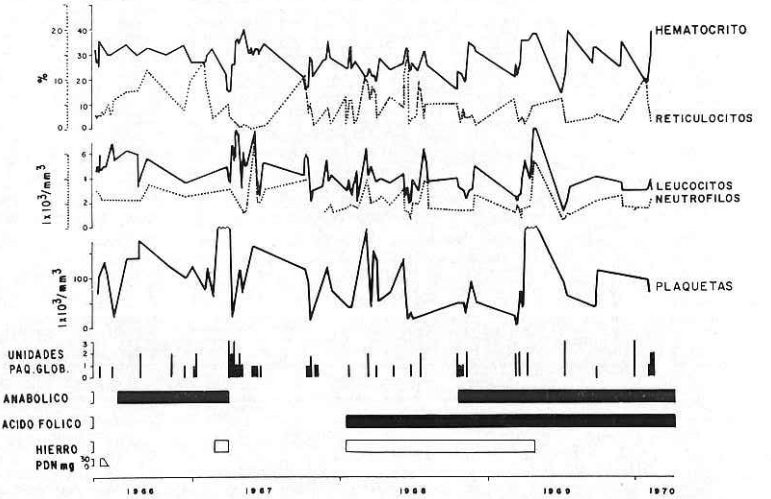
CASOS CLINICOS

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA
Observaciones en siete pacientes

ALBERTO CARLO FRATTI-MUNARI,*
JOSÉ GONZÁLEZ-LLAVEN * y
JAVIER PIZZUTO-CHÁVEZ ‡

Se presentan siete casos de HPN. Cinco tuvieron curso clínico típico, uno murió con leucemia mieloblástica y otro exhibió anemia aplástica con HPN. Los casos con mayor actividad hemolítica mostraron mayor hemolisis in vitro. *Hubo más hemolisis en medio ácido que en sucrosa. Se observó disminución de la capacidad de fijación del hierro conforme avanza la evolución, insuficiencia renal aguda en tres pacientes e hipercoagulabilidad en los periodos entre las crisis hemolíticas, que se acompañaron de acentuación de esta hipercoagulabilidad y fueron seguidas por una fase de consumo. Para su manejo fue útil el dextrán de peso molecular bajo pero no la heparina. El tratamiento más útil fue el anabólico proteico, al que respondieron cuatro de cinco enfermos. Se hace énfasis en los antecedentes de exposición a mielotóxicos, especialmente a benceno. El hecho de que en uno de los pacientes la enfermedad haya sido profesional, invita a profundizar más en la relación etiológica de la HPN con agentes tóxicos.*

* Hospital General, Centro Médico Nacional. I.M.S.S.
‡ Académico numerario.



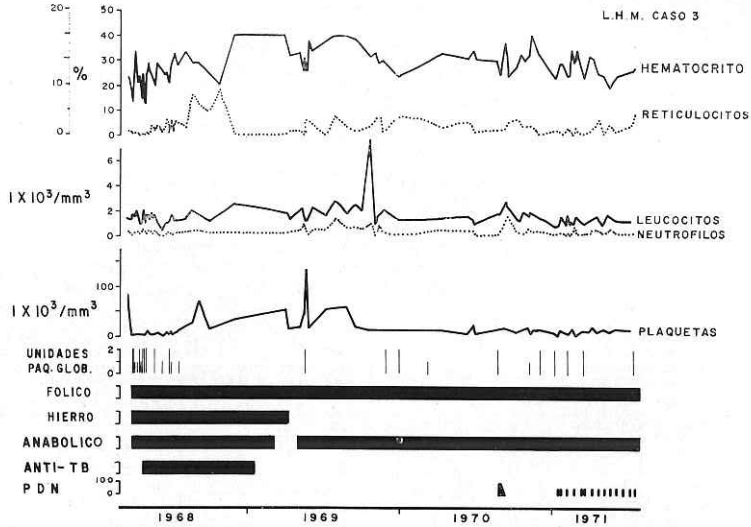
2 Evolución del caso 2

agosto de 1970 había blastos en sangre periférica. Las muestras de medula ósea tenían hiperplasia de serie roja con detención de maduración, agranulocitosis y 10 por ciento de mielo y monoblastos. Murió el 30-VIII-70 con choque séptico e insuficiencia renal aguda.

En la autopsia se observó hemosiderosis hepática y esplénica, peliosis en hígado, bazo y ganglios linfáticos, necrosis tubular e infiltración leucémica en medula ósea, hígado, bazo, riñones y ganglios linfáticos.

Caso 2. (Fig. 2) S.M.P. Campesino de 67 años que estuvo expuesto a insecticidas organofosforados durante más de cinco años. Acudió el 9-III-66 por un año con anemia, periodos de orina oscura matutina e ictericia. Se encontró pancitopenia moderada con reticulocitosis, hiperplasia eritroide en la medula ósea, vida media de eritrocitos de 3.2 días, hemoglobinuria, hemosiderinuria abundante, hemolisis en medio ácido y en sucrosa positivas y fosfatasa alcalina en neutrófilos de cero. Recibió anabólico proteico, pero continuó con crisis hemolíticas cada uno a tres meses, acompañadas de hipercoagulabilidad seguida de consumo; en una de ellas tuvo un cuadro sugestivo de trombosis mesentérica y elevación moderada y transitoria de urea y creatinina. Sus requerimientos transfusionales eran altos y frecuentemente tenía infecciones bacteriales o virales. Falleció en abril de 1970 en su lugar de origen.

Caso 3. (Fig. 3) L.H.M. Paciente femenina de 43 años, vista el 19-III-68 por anemia, púrpura y pérdida de peso 10 Kg. en los últimos 8 meses. Había sido transfundida en cuatro ocasiones, una de ellas con reacción transfusional. Había tenido contacto con detergentes y tintes para el cabello durante ocho años. Su examen mostró pancitopenia, pielonefritis por *E. coli*, hematuria y D.H.L. elevada. Recibió anabólicos y tuberculostáticos por sospecha de tuberculosis renal. Meses después

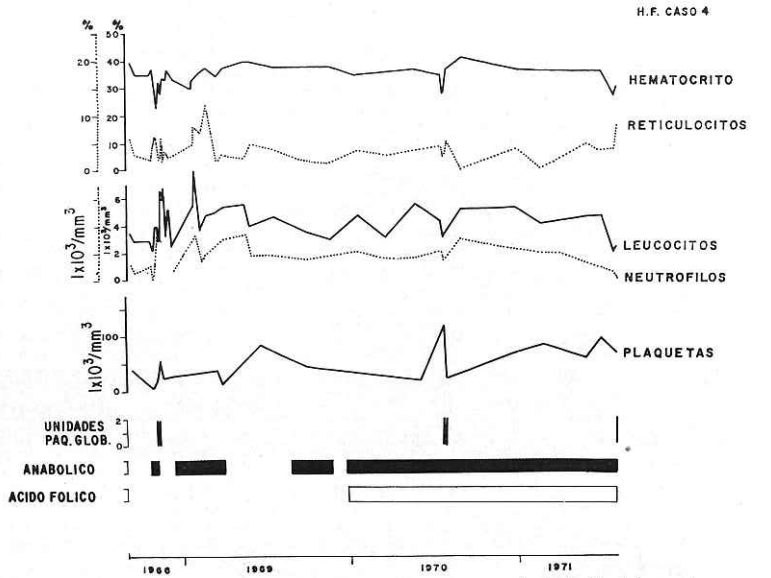


3 Evolución del caso 3

hubo ascenso de la serie roja y mejoría de la púrpura. Un año después de su ingreso las pruebas de hemolisis ácida y en sucrosa fueron positivas por primera vez y la sobrevida de eritrocitos estaba acortada. Continuó con pancitopenia, reticulocitosis variable, medula ósea normocelular con reacción normoblástica, y transfusiones cada dos a seis meses. En 1971 la hemosiderinuria fue positiva por primera vez y la fosfatasa alcalina en neutrófilos, que estaba elevada al principio, disminuyó a 8 con testigo de 116. Ha continuado en condiciones similares, sin crisis hemolíticas y con pancitopenia importante.

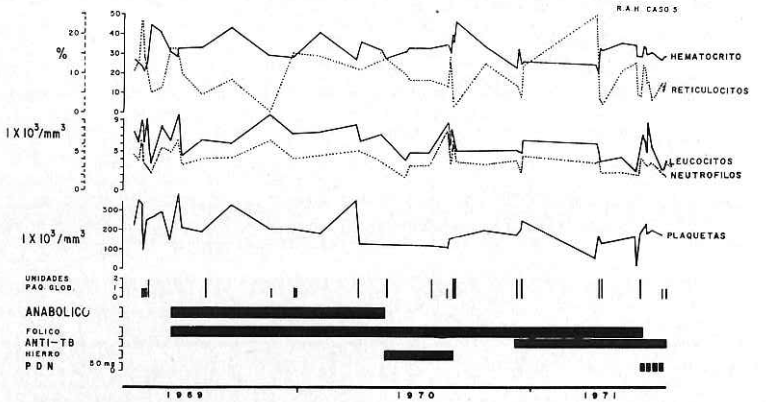
Caso 4. (Fig. 4) S.H.F. Paciente masculino de 27 años, acudió el 6-IX-68 por dos años con púrpura y un episodio de orina oscura. Estaba en contacto con *thinner,* aguarrás, petróleo y sales de amoníaco. Tenía pancitopenia con 5.8 por ciento de reticulocitos, hemoglobinemia de 38 mg./100 ml., hemoglobinuria, vida media de glóbulos rojos de 25 días, medula ósea con hiperplasia eritroide y pruebas de hemolisis en medio ácido y en sucrosa positivas. Después de un estudio de hemodinámica renal en el que se usó heparina a dosis baja, tuvo una crisis hemolítica con coagulación intravascular, infarto pulmonar y necrosis tubular aguda. Recibió anabólico proteico con lo que remitió la púrpura, se elevaron sus leucocitos y sus requerimientos transfusionales fueron mínimos. Tuvo otras tres crisis hemolíticas de corta duración. Continúa en buen estado y en el último año no ha necesitado transfusiones.

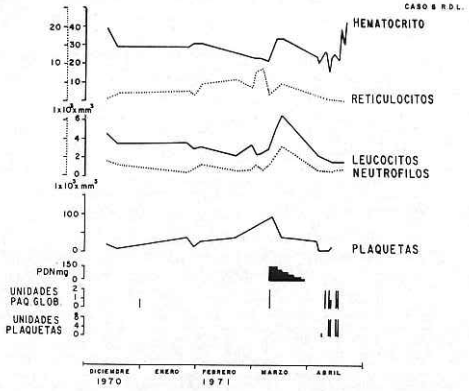
Caso 5. (Fig. 5) R.A.H. Paciente femenina de 37 años, ingresó el 15-IV-69 con historia de un año con anemia, orina oscura matutina, ictericia y un episodio de tromboflebitis. Antecedente de contacto con DDT durante 10 años. Tenía anemia hemolítica y hemoglobinuria, con pruebas de hemolisis en medio ácido y en sucrosa positivas. Recibió anabólico y hierro, por hipoferremia, con lo cual las frecuentes crisis hemolíticas y los requerimientos transfusionales disminuyeron,



4 Evolución del caso 4

5 Evolución del caso 5





6 Evolución del caso 6

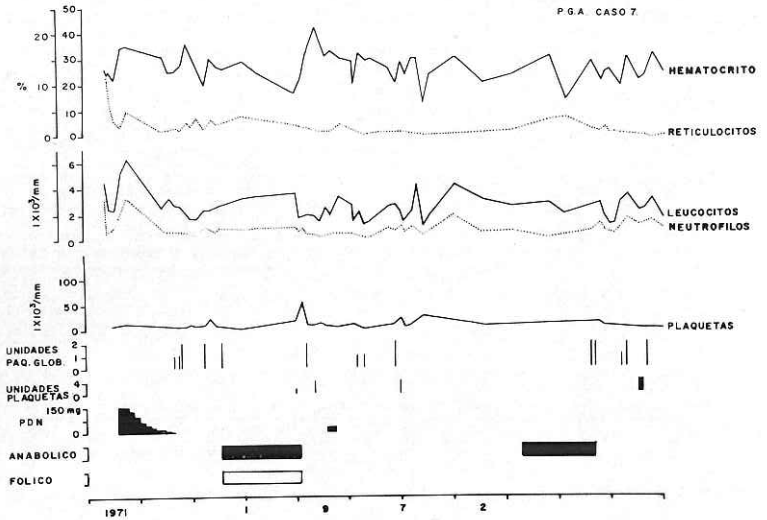
pero en dos ocasiones, al suspender el anabólico, ambos se acentuaron nuevamente. Tuvo hipercoagulabilidad persistente y tuberculosis renal comprobada bacteriológicamente para la cual recibió tratamiento. Ha continuado en condiciones similares.

Caso 6. (Fig. 6) R.D.L. Enfermo de 48 años que se vio por primera vez el 11-XII-70 por anemia y púrpura de 7 meses de evolución. Había estado en contacto con DDT por 12 años. Tenía pancitopenia, reticulocitosis, elevación de deshidrogenasa láctica, hemoglobinemia, hemoglobinuria, medula ósea con hiperplasia eritroide, cambios megaloblastoides y depresión de granulocitos y plaquetas, hemolisis en medio ácido y en sucrosa positivas y fosfatasa alcalina en neutrófilos baja. Recibió prednisona, con mejoría transitoria de la pancitopenia. En abril de 1971 tuvo una crisis hemolítica y sangrado por un pólipo adenomatoso en el sigmoides el cual fue resecado quirúrgicamente, hecho que fue seguido de nueva crisis hemolítica con coagulación intravascular y sangrado por múltiples vías y choque séptico, por lo que falleció el 20-IV-71. La autopsia reveló bronconeumonía, edema agudo pulmonar, infarto pulmonar, hemorragia subaracnoidea y en lóbulo temporal izquierdo, hemosiderosis renal, esplénica y hepática, necrosis tubular y colitis ulcerosa inespecífica y un meningioma angioblástico en la base del créneo.

Caso 7. (Fig. 7) P.G.J. Masculino de 20 años de edad, linotipista, expuesto a gasolina, petróleo, *thinner* y DDT en los últimos seis años. Ingresó el 12-XII-71 por dos años con anemia y púrpura leve. Cuatro meses antes de su ingreso tuvo un absceso dentario, recibió 9 transfusiones sin reacción y una unidad de plaquetas. Se encontró pancitopenia, reticulocitosis, fosfatasa alcalina en neutrófilos de cero, medula ósea con hiperplasia eritroide, depresión de serie blanca y de megacariocitos, hemolisis en medio ácido y en sucrosa positiva. Recibió prednisona, con elevación transitoria de la serie blanca y roja. Tuvo un absceso dentario por anaerobios (noma) y tres crisis hemolíticas de corta duración. Ha recibido anabólicos por corto tiempo y ha persistido con epistaxis de repetición por úlcera en la mucosa nasal, pancitopenia y altos requerimientos transfusionales.

Análisis de los casos y comentarios

Esta serie consta de cinco mujeres y tres hombres de 20 a 67 años de edad, dedicados a ocupaciones diversas (cuadro 1). En relación con el lugar de origen y



7 Evolución del caso 7

residencia, sólo llama la atención que dos pacientes eran originarios del estado de Durango.

Todos tuvieron contacto con substancias potencialmente mielotóxicas durante uno o más años antes del padecimiento (cuadro 2). Cinco tuvieron contacto con productos que contienen benceno, una de las substancias que más se ha implicado en la producción de anemia aplástica.[10] Es interesante que uno de los datos más tempranos en la intoxicación por benceno sea la baja de fosfatasa alcalina en neutrófilos,[11] hecho común en la HPN e infrecuente en la aplasia medular.[12]

En la literatura médica se han informado, en algunos casos de HPN, antecedentes de exposición a agentes potencialmente mielotóxicos. Se ha sugerido la posibilidad de que la HPN se origine de una lesión tóxica medular.[13] En uno de nuestros pacientes (caso 7) el contacto prolongado con tóxicos en relación a su trabajo ameritó su calificación como enfermedad profesional.

Antes de acudir al hospital tenían de siete meses a dos años de evolución clínica (cuadro 1). Todos tuvieron manifestaciones de anemia. En cinco casos existía púrpura, generalmente moderada; el sangrado por mucosas estuvo en relación a las crisis hemolíticas la mayoría de las veces. Dos casos presentaron ictericia y tres orina oscura periódica, nocturna o matutina. En dos casos hubo reacción a transfusiones sanguíneas y en uno varios episodios de tromboflebitis.

El diagnóstico se basó en un cuadro clínico compatible o sugestivo, en el hallazgo de anemia hemolítica o de pancito-

Cuadro 1 Pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

Caso	Sexo	Edad (años)	Ocupación	Lugar de origen	Residencia	Síntomas antes de acudir al hospital	Duración	No. de crisis	Requerimientos transfusionales	Evolución total
1	F.	57	hogar	Chiapas	México, D. F.	Anemia, púrpura, reacción tranfusional grave	2 años	0	1 400 ml al año	6 años, mur
2	M.	67	campesino	Durango	Durango	Anemia, ictericia, orina oscura	1 año	12	8 000 ml al año	4 años, mur
3	F.	47	afanadora	Veracruz	México, D. F.	Anemia, púrpura, reacción transfusional leve	8 meses	0	3 000 ml al año	4 años, vive
4	M.	27	artesano	Guanajuato	Guanajuato	Púrpura, orina oscura	2 años	4	2 000 ml al año	3 años, vive
5	F.	37	enfermera	Durango	Durango	Anemia, ictericia, orina oscura, tromboflebitis	1 año	10	6 000 ml al año	3 años, vive
6	F.	48	hogar	Hidalgo	Morelos	Anemia, púrpura, orina oscura	7 meses	2	7 200 ml en...	4 meses, mu
7	M.	20	linotipista	México, D. F.	México, D. F.	Anemia, púrpura	2 años	3	13 200 ml en...	1 año, vive

Cuadro 2 Exposición a posibles tóxicos medulares

Caso	Tóxicos	Tiempo de exposición
1	DDT, gasolina, amoníaco	20 años
2	Insecticidas organofosforados	Más de 5 años
3	Detergentes, tintes de cabello	5 años
4	*Thinner*, aguarrás, petróleo, solventes	1 año
5	DDT, O.K.O., petróleo, solventes	10 años
6	DDT	12 años
7	DDT, *thinner*, gasolina, petróleo	6 años

penia con reticulocitosis y en la positividad de las pruebas de hemolisis en suero acidificado y en sucrosa.

El diagnóstico fue inmediato en cinco pacientes. El caso 1 se consideró inicialmente como anemia refractaria. El caso 3 evolucionó durante un año como anemia refractaria con pruebas para HPN negativas. Estos casos demuestran las dos formas clínicas de presentación del padecimiento: la clásica y la que corresponde a una anemia refractaria que durante su evolución se acompaña de población eritrocítica con caracteres de HPN.[14]

El tiempo de observación varió de cuatro meses a seis años. Todos los casos tuvieron pancitopenia en alguna ocasión. En tres fue constante durante toda su evolución y en otro coincidía con las crisis hemolíticas, las que eran numerosas. Con base en la frecuencia e intensidad de las crisis hemolíticas y en los altos requerimientos transfusionales, los casos 2 y 5 se consideraron muy activos (cuadro 1). Los casos 1 y 3 que no tuvieron crisis hemolíticas; se consideraron como de aplasia medular-HPN.

La actividad del padecimiento valorada en conjunto se pudo correlacionar bien en seis casos, con el grado de positividad en las pruebas de Ham y de sucrosa. La prueba de Ham resultó con mayor grado de hemolisis que la de la sucrosa en seis pacientes (cuadro 3). En la paciente que murió con leucemia aguda se apreció disminución en el porciento de hemolisis *in vitro* en el periodo terminal.

Algunos factores que precedieron a las crisis hemolíticas y que probablemente tengan una relación etiológica con ellas [7] fueron: las infecciones, la transfusión y la administración de dosis bajas de heparina. Cuatro de los pacientes recibieron

Cuadro 3 Pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna. Por ciento de hemolisis en las pruebas de Ham y de sucrosa

Caso	Prueba de Ham			Número de determinaciones		Prueba de sucrosa		
	Máxima	Mínima	Promedio	Ham	Sucrosa	Máxima	Mínima	Promedio
1	16.5	1.08	6.55	5	5	13.3	3.09	7.78
2	33.0	10.3	18.72	3	3	22.0	11.0	17.1
3	13.5	5.26	7.76	8	7	12.0	1.30	5.53
4	12.1	5.7	9.80	3	3	17.3	8.12	14.8
5	45.6	0	29.02	4	3	10.2	5.25	7.92
6	51.6	0	13.92	4	4	8.77	0	2.19
7	16.3	3.3	9.80	2	2	9.60	1.70	5.60

hierro por vía bucal, aun por periodos prolongados, sin que esto hubiese precipitado crisis hemolíticas ni incremento de la hemolisis. Fuera de los periodos de crisis hemolíticas la hemoglobina libre estuvo alrededor de 5 mg./100 ml. La cifra máxima cuantificada durante las crisis fue de 256 mg./100 ml.; sin embargo, la determinación no se hizo en forma habitual, de tal manera que su nivel no pudo ser un índice útil para valorar la actividad hemolítica en un caso particular. En ocasiones se observó hemoglobinuria coincidiendo con hemoglobina plasmática hasta de 50 mg./100 ml., que seguramente estuvo en relación con la actividad hemolítica crónica y disminución en el nivel de haptoglobina libre, lo que disminuyó el umbral de excreción renal de la hemoglobina.[7]

La elevación de las enzimas séricas, deshidrogenasa láctica (D.H.L.) y transaminasa glutámico-oxalacética (T.G.O.), fue un buen índice para valorar el grado de actividad hemolítica. La primera fue más sensible, pues su elevación fue más importante y en relación directa a la cifra de reticulocitosis más bien que a la importancia de la anemia, lo que puede ser debido a la mayor concentración de esta enzima en los eritrocitos jóvenes que en los viejos.[15] Se ha encontrado en la cinética de hierro [16] y por centrifugación,[17, 18] que los eritrocitos jóvenes en la HPN son más susceptibles a la hemolisis.

En los seis casos en los que se practicó, la sobrevida de eritrocitos con ^{51}Cr se encontró acortada. En tres pacientes (casos 1, 2 y 4) se observó un componente de caída rápida y otro normal, evidenciando la existencia de dos poblaciones celulares diferentes.[1]

La cinética de hierro resultó con velocidad de depuración normal e incorporación de ^{59}Fe a los glóbulos rojos disminuida en tres de los cuatro pacientes en quienes se practicó. En el caso 3 la depuración fue lenta y la incorporación disminuida, con un aumento en la captación en el hígado; durante esta etapa la enfer-

Cuadro 4 Complicaciones de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

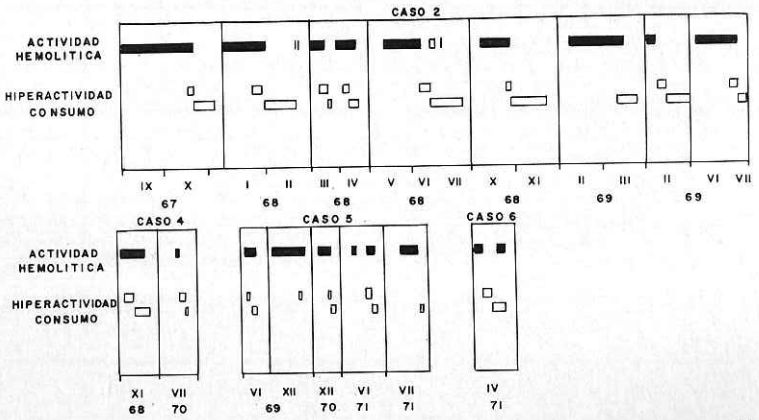
Caso	Infecciosas	Renales	Trombóticas
1	Pielonefritis, bronconeumonía, blefaroconjuntivitis. Bartholinitis. Choque séptico	Necrosis tubular aguda	—
2	Pielonefritis. Bronconeumonía. Herpes zoster	Hemosiderosis renal	Probable trombosis mesentérica. Coagulación intravascular
3	Pielonefritis. Probable tuberculosis renal		—
4	Colitis amibiana	Necrosis tubular aguda. Hemosiderosis renal	Infarto pulmonar. Coagulación intravascular
5	Pielonefritis. Tuberculosis renal	Hemosiderosis renal	Tromboflebitis en miembros inferiores.
6	Pielonefritis	Necrosis tubular aguda. Hemosiderosis renal	Infarto pulmonar. Coagulación intravascular.
7	Faringoamigdalitis. Abscesos peridentarios, uno por anaerobios. Candidiasis sistémica. Hepatitis viral		—

ma tenía hipoplasia medular. No se midió el hierro de reflujo que se ha mencionado como dato de valor diagnóstico en la HPN.[16]

La fosfatasa alcalina en neutrófilos se halló muy disminuida en los seis casos en los que se determinó y llegó a cero en cuatro. No pareció estar en relación al grado de hemolisis, aunque no se hizo con la frecuencia necesaria para juzgar este punto. En el caso 3 fue elevada inicialmente, cuando evolucionó como anemia refractaria, pero disminuyó al positivizarse las pruebas para HPN. Por su diferente actividad en la anemia refractaria y en la HPN, parece ser útil en el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades.[12]

Las pruebas de autohemolisis y fragilidad globular se hicieron en tres pacientes (casos 1, 5 y 7), encontrándose aumento de la resistencia globular a las soluciones salinas hipotónicas y autohemolisis aumentada tanto sin incubación como a las 24 horas de ésta. No hubo reducción de la hemolisis al agregar glucosa. Estos resultados pueden observarse también en anemias hemolíticas de otra naturaleza. La investigación de anticuerpos irregulares fue positiva en tres pacientes (casos 2, 5 y 7). El caso 2, durante la etapa inicial de su padecimiento, tuvo Coombs directo positivo sin demostrarse especificidad del anticuerpo; también presentó crioaglutininas con título de 1:2 048 y un isoanticuerpo anti Kell. Los casos 5 y 7 tuvieron isoanticuerpos antieritrocitos y antiplaquetas.

En todos los pacientes hubo complicaciones infecciosas (cuadro 4). En tres pacientes se sospechó tuberculosis renal por alteraciones clínicas, radiológicas y del examen general de orina; sólo en uno se demostró bacteriológicamente. Los tres



recibieron tratamiento antifímico y mejoraron sus manifestaciones clínicas; en un caso se descartó en la autopsia. La particular susceptibilidad a las infecciones en la HPN es conocida,[19] la cual posiblemente esté ligada a la frecuente leucopenia o a defectos funcionales de los leucocitos. Se ha demostrado que éstos están alterados en cuanto a su contenido en fosfatasa alcalina y en acetilcolinesterasa, a la lisis por el complemento, respuesta exudativa anormal,[19] menor habilidad fagocitaria y adhesividad deprimida.[20] Además, en el ratón se ha demostrado que la hemolisis favorece las infecciones, quizá por baja de la capacidad del sistema reticuloendotelial para fagocitar bacterias.[19]

El criterio para considerar hipercoagulabilidad compensada fue: tiempos de coagulación, de tromboplastina parcial y de trombina acortados, aglutinabilidad plaquetaria acelerada, aumento del consumo de protrombina aun en presencia de trombocitopenia, fibrinógeno normal y plaquetas normales o disminuidas. Se consideró en fase de consumo cuando había acentuación de la trombocitopenia, hipofibrinogenemia, prolongación de los tiempos de trombina y de tromboplastina parcial, ausencia de fibrinolisis y de actividad antitrombínica anormal. Con objeto de conocer la relación de las alteraciones de la coagulación sanguínea, se estudiaron 14 crisis hemolíticas en cuatro pacientes (fig. 8). Durante las crisis hemolíticas, regularmente se observó acentuación de la hipercoagulabilidad compensada y al terminar ésta todos los pacientes evolucionaron a fase de consumo, en la que no siempre se observaron fenómenos de sangrado. En siete ocasiones en un paciente (caso 2) y en dos en otro (caso 5) se observó recuperación tardía de las plaquetas y del fibrinógeno, aun con el uso de dextrán de peso molecular bajo y de heparina. Estas alteraciones han sido comunicadas previamente.

Se pudo apreciar que el tratamiento con heparina en tres periodos no modificó la gravedad ni la duración de la fase de consumo, comparadas con los periodos en los que no se administró el anticoagulante.

En los lapsos intercríticos todos los enfermos tenían hipercoagulabilidad compensada. En cuatro pacientes hubo complicaciones trombóticas (cuadro 4), relacionadas a crisis hemolíticas y coagulación intravascular en tres.[21] El caso 5 tuvo episodios de tromboflebitis antes de su ingreso, que coincidieron con la ingesta de anovulatorios.

La insuficiencia renal aguda es rara en esta entidad y ha sido motivo de publicación,[8, 22-24] no obstante que se reúnen varios factores que en otras condiciones desencadenan este proceso (hipovolemia, hipoxemia, hemoglobinemia). En algunos de estos casos la naturaleza de la lesión renal no fue comprobada histológicamente,[22, 24] pero su evolución clínica correspodió a la necrosis tubular. En otro caso no hubo necrosis tubular pero se encontró hemosiderosis en los túbulos proximales.[23] Los autores pudieron demostrar necrosis tubular en tres pacientes, uno por crisis hemolítica, en otro, además de este factor, hubo hipotensión arterial y el tercero fue por estado de choque séptico (cuadro 4).

También son raros los casos de insuficiencia renal crónica en la HPN. Uno murió de uremia, simulando una glomerulonefritis crónica;[25] otro, con insuficiencia renal terminal, cuya necropsia mostró

pielonefritis y hemosiderosis en los túbulos contorneados y en el asa de Henle.[26] Uno más que murió de insuficiencia renal crónica tuvo atrofia de un riñón por trombosis antigua de las arterias renales y en el otro riñón se encontró nefroesclerosis arteriolar y hemosiderosis tubular.[27] En la HPN, por la hemolisis crónica, el hierro se deposita en los túbulos contorneados proximales y en el asa de Henle y poco en los túbulos distales.[22, 24, 28] En los pacientes politransfundidos, además, hay depósito intersticial de hierro y fibrosis intersticial.[24, 28] Se han descrito algunas consecuencias funcionales de la hemosiderosis renal, tales como hiposteнuria, alteraciones en la distribución del volumen urinario y mala respuesta de la osmolaridad y de la depuración de agua a la administración de vasopresina.[29] En cuatro pacientes comprobamos histológicamente la hemosiderosis renal. Los estudios funcionales del riñón en estos casos se mencionan en otra comunicación.[30] La conclusión de éstos es que la HPN origina un daño anatómico renal, probablemente dependiente de la actividad y antigüedad de la enfermedad sistémica, que afecta túbulos y glomérulos, y que la lesión renal ocasiona alteraciones funcionales, glomerulares y tubulares, que finalmente podrían conducir a cuadros de insuficiencia renal crónica.

La mayoría de las veces el hierro sérico aumentó durante las crisis hemolíticas, con frecuencia hasta saturar totalmente la transferrina. Excepto una paciente que tuvo hipoferremia por tiempo prolongado, en los demás la saturación de transferrina estuvo frecuentemente elevada como consecuencia de la disminución de la capacidad de fijación del hierro más que a un aumento del hierro sérico. Estas alteraciones fueron más notables conforme iba avanzando la evolución.

Si bien la hemosiderosis renal es común en la HPN, el depósito de hemosiderina en otros órganos es raro, a menos que sean pacientes politransfundidos.[28] En tres casos hubo hemosiderosis hepática; uno de ellos sólo había recibido 12 unidades de sangre.

Una paciente (caso 1) con seis años de evolución falleció con leucemia aguda mieloblástica. Constituye el séptimo caso que se comunica con esta asociación.

Las crisis hemolíticas fueron tratadas con sobretransfusión con paquete globular lavado para deprimir la eritropoyesis, con infusión de dextrán de peso molecular bajo a dosis de 1 a 2 g. por Kg. de peso corporal en 24 horas, para intentar inhibir la hemolisis y con sobrehidratación, con objeto de mejorar la diuresis.[31] La variabilidad en la duración de las crisis hemolíticas en un mismo paciente (tres a 40 días) antes del empleo de este tratamiento, hace difícil valorar su utilidad; sin embargo, se observó mejoría en la intensidad de hemolisis.

Cinco pacientes recibieron anabólicos proteicos a dosis alta durante un año o más (cuadro 5). Cuatro de ellos mejoraron dos a cuatro meses después de iniciado el tratamiento. El caso 5 recayó cuando se suspendió el medicamento, lo que habla en favor de la respuesta al mismo. Durante la mejoría no se observó disminución de la hemolisis *in vitro,* sugiriendo esto que no hubo disminución de la población de eritrocitos con caracteres de HPN.

Tres pacientes recibieron corticosteroides a dosis altas durante tres semanas. En dos hubo mejoría, aunque transitoria, de la anemia y la leucopenia.

Cuadro 5 Tratamiento a largo plazo

Medicamento	Pacientes con respuesta/ pacientes tratados	Tipo de respuesta
Anabólico	4/5	Menores requerimientos transfusionales. Mejoría de la pancitopenia
Corticosteroides	2/3	Mejoría transitoria de la pancitopenia
Acido fólico	5/5	Ninguna
Hierro		
con hipoferremia	1/1	Elevación de Hb y Hct.
sin hipoferremia	2/2	Ninguna

Una paciente con hipoferremia mejoró sus cifras de hemoglobina y hematocrito con la administración de hierro. Otros dos pacientes que lo recibieron por sospecha de su deficiencia, sin hipoferremia, no sufrieron ningún cambio.

Los cinco primeros casos fueron tratados con 5 a 15 mg. diarios de ácido fólico, en base a los cambios morfológicos de maduración megaloblastoide observados en los exámenes de medula ósea. No hubo mejoría de la pancitopenia ni desaparición de las características morfológicas mencionadas.

La transfusión de fracciones de sangre fue bien tolerada.

Addendum

El caso 7 falleció el 6-XII-72 con crisis convulsivas, púrpura, hemoptisis, insuficiencia respiratoria aguda, dolor precordial, crecimiento del ventrículo derecho en el electrocardiograma y trombocitopenia de 2 000/mm.^{3} sin otras alteraciones en la coagulación. Los hallazgos en la necropsia fueron: hemorragia subaracnoidea en lóbulos parietales y cara ventral del cerebelo, hematomas subdurales parietales bilaterales recientes, edema cerebral acentuado, hemorragias pulmonares bilaterales, congestión y edema pulmonar, hidrotórax bilateral, necrosis tubular aguda, petequias en piel, tubo digestivo, epicardio, diafragma, pulmones, laringe y riñones, así como hemosiderosis en riñones, tiroides, hígado, bazo y ganglios linfáticos.

REFERENCIAS

1. Dacie, J.V.: *Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Proc. Roy. Soc. Med: *56*:587, 1963.
2. Trincao, C.: *Anemias hemolíticas. IV. Hemoglobinuria paroxística nocturna.* An. Inst. Med. Trop. (Lisboa) *23*:263. 1966.
3. Ham, T.H.: *Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium.* New Engl. J. Med. *217*:375, 1957.
4. Hartmann, R.C. y Jenkins, D.F.: *The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* New Engl. J. Med. *275*: 155, 1966.
5. Woods, W.F. y O'Neill, B.J.: *Sucrose haemolysis: a simple screening test for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Med. J. Aust. *1*:21, 1969.
6. Hartmann, R.C.; Jenkins, D.F. y Arnold, A.R.: *Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood *35*:462, 1970.
7. Crosby, W.K.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Relation of the clinical manifestation of underlying pathogenic mechanism.* Blood *8*:796, 1953.
8. Lisker, R.: *Hemoglobinuria paroxística nocturna. I. Descripción de dos casos.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) *13*:207, 1961.
9. Labardini, J.; Batarse, A. y Mariscal I.: *Hemoglobinuria paroxística nocturna. Presentación de dos casos con buena respuesta a anabólicos en uno.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) *20*:409, 1968.
10. Wintrobe, M.M.: *Clinical hematology.* 6a. ed. Filadelfia, Lea & Febiger, 1967, p. 789.
11. Girard, R.; Mallieu, M.I.; Bertholon, J.; Coeur, P. y Talot, F.: *Fosfatasi alcalina leucocitaria ed esposizione benzolica.* Med. Lav. *61*:502, 1970.
12. Lewis, S.M. y Dacie, J.V.: *Neutrophil (leukocyte) alkaline phosphatase in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Brit. J. Haematol. *11*:549, 1965.
13. Dameshek, W.: *What do aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)*

and "hypoplastic" leukemia have in common? Blood *30*:251, 1967.
14. Lewis, S.M. y Dacie, J.V.: *The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria syndrome.* Brit. J. Haematol. *13*:236, 1967.
15. Starkweather, W.H.; Cousineau, L.; Schoch, H.K. y Zarafonetis, C.J.: *Alterations of erythrocyte lactate dehidrogenase in man.* Blood *26*:63, 1965.
16. Najeau, Y.; Dresch, C.; Ardaillou, N. y Bernard, J.: *L'erythrocinetique dans l'hemoglobinuria nocturne paroxystique.* Nouv. Rev. Fr. Haematol. *6*:611, 1966.
17. Kan, S.Y. y Gardner, F.H.: *Life-span of reticulocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.* Blood *25*:754, 1965.
18. Lewis, S.M. y Vincent, P.C.: *Red-cell density in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria.* Brit. J. Haematol. *14*:513, 1968.
19. Hartmann, R.C. y Jenkins, D.F.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current concepts of certain pathophysiologic features.* Blood *25*:850, 1965.
20. Penny, R. y Galton, D.A.G.: *Studies on neutrophil function. II. Pathological aspects. Brit.* J. Haematol. *12*:633, 1966.
21. Pizzuto, J.; González Llaven, J.; Mejía, E. y Escobar, U.: *Síndrome de hipercoagulabilidad crónico en un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna (H.P.N.).* Sangre *14*:457, 1969.
22. Heitzman, E.J.; Campbell, J.J. y Stefanini, M.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with hemosiderin nephrosis.* Amer. J. Clin. Path. *23*:975, 1953.
23. Bull, G.M.; Joekes, A.M. y Lowe, K.G.: *Acute renal failure following intravascular hemolysis.* Lancet 2:144, 1957.
24. Rubin, H.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure.* Arch. Int. Med. *101*:300, 1958.
25. Wagley, P.F. y Rumsfeld, J.A.: *A clinical note on Marchiafava-Micheli disease.* Arch. Int. Med. *101*:300, 1958.
26. Scott, R.B.; Roob-Smith, A.H. y Scawen, E.F.: *The Marchiafava-Micheli syndrome of nocturnal hemoglobinuria with hemolytic anemia.* Quart. J. Med. 7:95, 1938.
27. *Clinicopathological conference: Hemoglobinuria and cardiovascular-renal disease.* Amer. J. Med. *4*:594, 1948.
28. Hartmann, R.C.; Jenkins, D.F.; Mc Kee, C. y Heyssel, R.M.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. Medicine 45*:331, 1966.
29. Díes, F.; Lisker, R. y Rivera, A.: *Hemoglobinuria paroxística nocturna. II. Alteración del funcionamiento renal en un caso clínico.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) *13*:219, 1961.
30. Exaire, E.; González Llaven, J.; González, A.A.; Pizzuto, J. y Schettino, M.A.: *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Clinical, functional and renal ultrastructural correlation.* Memorias del V Congreso Internacional de Nefrología, México, 1972.
31. González Llaven, J.; Pizzuto, J.; Q. de Rodríguez, E. y Rodríguez, H.: *Tratamiento del síndrome de hipercoagulabilidad en la hemoglobinuria paroxística nocturna.* Rev. Invest. Clín. (Méx.) *20*:387, 1968.