

Hemoglobinuria paroxística nocturna y absceso hepático: asociación poco frecuente

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and hepatic abscess: A little frequent association.

Ricardo Bedón-Galarza,^{1,3} Julián Carrero,² Alexandra Condo-Guato,^{1,3} Andrea Abad-Sojos^{1,3}

Resumen

La hemoglobinuria paroxística nocturna es un trastorno adquirido de las células madre hematopoyéticas que se caracteriza por episodios de hemólisis intravascular. Aunque es una enfermedad poco frecuente, afecta en su mayor parte a adultos jóvenes, sin distinción de sexo. Comunicamos el caso de un paciente de 32 años de edad, que acudió a consulta con cuadro clínico de palidez, ictericia, hemoglobinuria y dolor en el hipocondrio derecho. El estudio de citometría de flujo de médula ósea reportó la ausencia de marcadores CD55 y CD59, indicativos del diagnóstico de hemoglobinuria paroxística nocturna, además de una imagen tomográfica hipodensa en el hígado compatible con absceso. En la bibliografía médica éste es el primer caso en el que se describe la coexistencia de estas dos afecciones.

PALABRAS CLAVE: Hemoglobinuria paroxística nocturna; absceso hepático; anemia hemolítica.

Abstract

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is an acquired disorder of hematopoietic stem cells characterized by episodes of intravascular hemolysis. Although it is a rare disease, it mostly affects young adults, regardless of sex. We present the case of a 32-year-old man with acute symptoms of paleness, jaundice, hemoglobinuria and pain in the right hypochondrium. The study of flow cytometry of bone marrow reported the absence of CD55 and CD59 markers, diagnostic indicators of nocturnal paroxysmal hemoglobinuria in addition to a hypodense tomographic image in the liver compatible with abscess. In the medical literature, this is the first case in which the coexistence of these two medical conditions is described.

KEYWORDS: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; Hepatic abscess; Hemolytic anemia.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Hematología.

Hospital General Docente de Calderón, Quito, Ecuador.

³ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Recibido: 1 de octubre 2018

Aceptado: 9 de enero 2019

Correspondencia

Ricardo Bedón Galarza
rgbedon@uce.gob.ec

Este artículo debe citarse como

Bedón-Galarza R, Carrero J, Condo-Guato A, Abad-Sojos A. Hemoglobinuria paroxística nocturna y absceso hepático: asociación poco frecuente. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):802-806.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2614>

ANTECEDENTES

La hemoglobinuria paroxística nocturna, también llamada síndrome de Marchiafava-Micheli,^{1,2} es un trastorno adquirido de la célula madre hematopoyética, muy poco frecuente, que se manifiesta con un cuadro clínico variado, en el que destacan: hemólisis intravascular, hemoglobinuria, aplasia medular y episodios trombóticos.^{3,4} Puede manifestarse a cualquier edad, pero afecta preferentemente a adultos jóvenes en la tercera década de la vida.^{4,5}

La incidencia de hemoglobinuria paroxística nocturna en todo el mundo es de 1 a 10 casos por millón de habitantes, en la etapa adulta afecta en igual proporción a hombres y mujeres.^{6,7} En la actualidad no existen en Ecuador datos epidemiológicos de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 32 años de edad, obrero de construcción, sin antecedentes familiares de importancia, con antecedente personal de dos hospitalizaciones (hacía cinco y dos años) en otra casa de salud por episodios de ictericia, anemia, astenia, adinamia e hiporexia; en la última hospitalización recibió una transfusión de dos concentrados de glóbulos rojos y tratamiento con prednisona a dosis de 40 mg/día durante seis semanas. Ingresó al servicio de Medicina Interna del Hospital General Docente de Calderón, con dolor abdominal, localizado en el hipocondrio derecho, de tipo cólico, de moderada intensidad (escala visual análoga: 6/10), irradiado hacia la región lumbar y al hombro derecho, se acompañaba de astenia, sensación de alza térmica y hematuria macroscópica.

En sus signos vitales se evidenció presión arterial de 140/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 112 latidos por minuto, 18 respiraciones por minuto, temperatura axilar de 37°C y 99% de

saturación de oxígeno en la pulsioximetría. Piel: palidez generalizada e ictericia en las escleras y la mucosa sublingual (**Figura 1**). Abdomen: suave y depresible, doloroso a la palpación profunda en el epigastrio y en el hipocondrio derecho, no se palparon visceromegalias.

En las pruebas complementarias los hallazgos más destacados fueron: leucocitos: 5240/mm³, neutrófilos: 68.8%, hemoglobina: 7.81 g/dL, hematócrito: 25%, reticulocitos 4.27, plaquetas: 224,000/mm³, Coombs directo negativo, creatinina: 0.96 mg/dL, glucosa plasmática: 127 mg/dL, triglicéridos: 346 mg/dL, proteína C reactiva: 12 mg/dL, velocidad de eritrosedimentación globular: 28 mm/h, ALT: 16 U/L (0-55), AST: 53 U/L (5-34), bilirrubina total: 16.7, bilirrubina directa: 1.3, bilirrubina indirecta: 15.4 y hemoglobinuria (**Cuadro 1**).

El estudio de citometría de flujo en la médula reportó: hiperplasia eritroide (42%) con cambios diseritropoyéticos e identificó dos poblaciones celulares patológicas, una (44%) débilmente positiva a CD55 y CD59 y otra (30%) constituida por células tipo 3 que no expresaban CD55 y CD59.



Figura 1. Manifestación clínica: ictericia generalizada en la piel y las mucosas al ingreso.

Cuadro 1. Valores de biometría hemática durante la hospitalización y frotis en sangre periférica al ingreso.

Fecha	Biometría hemática						Frotis en sangre periférica
	Leucocitos	Neutrófilos (%)	Hemoglobina	Hematócrito	Plaquetas	Reticulocitos	
31-05-18	5.24	68.8	7.81	25	224	14.27	Serie roja: macrocitosis redonda++, basofilia difusa++, dacriocitos++, esferocitos+
01-06-18	4.54	71.9	6.25	20	154	15.51	
02-06-18	4.81	87.7	8.8	26.2	170		Serie blanca: cantidad normal, morfología conservada
04-06-18	6.95	75.2	9.9	31	190		
12-06-18	4.1	47.4	11.1	35.5	249		Serie plaquetaria: cantidad normal, morfología normal
17-06-18	4.9	67.2	11.3	34.5	248		

El paciente recibió transfusión de dos concentrados de glóbulos rojos, hidratación intravenosa, antipiréticos y profilaxis antitrombótica.

La tomografía de abdomen evidenció una lesión hipodensa localizada en el segmento VII del hígado, con tamaño de 3 x 3.4 cm, hallazgos compatibles con absceso hepático (**Figura 2**). Se realizó punción el absceso y se drenaron aproximadamente 20 mm³ de líquido purulento, además, se inició tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y metronidazol, el cultivo

del líquido purulento drenado no reportó crecimiento bacteriano.

El paciente evolucionó favorablemente al tratamiento prescrito. Luego de 15 días de tratamiento antibiótico intravenoso fue dado de alta para continuar el tratamiento de forma ambulatoria dos semanas más.

DISCUSIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna se distingue por anemia hemolítica intravascular, tendencia a trombosis y afectación variable de insuficiencia medular.⁸

Una mutación clonal somática adquirida del gen PIGA, situado en el brazo corto del cromosoma X, que codifica el GPI (glucosil-fosfatidil-inositol) del grupo A, ocasiona deficiencia en las concentraciones de este glicerofosfolípido necesario para el anclaje de proteínas de membrana. Esto conlleva a un defecto en la expresión de los inhibidores fisiológicos de la activación del complemento: inhibidor de lisis reactiva de la membrana MIRL (CD59) y el factor acelerador de la degradación del complemento DAF (CD55),^{1,9} que concluye en la lisis eritrocitaria de las células más sensibles. La mutación de la célula multipotencial puede producirse en pocas células, pero la posterior expansión clonal determina la expresión clínica.¹



Figura 2. Estudio tomográfico de abdomen; se evidencia lesión hipodensa en el segmento hepático VII, de 3 x 3.4 cm y densidad de 24 UH con realce periférico a la administración de contraste intravenoso.

Existen tres variantes clínicas: 1) hemoglobinuria paroxística nocturna clásica: afecta a individuos jóvenes, con anemia intravascular crónica. 2) Hemoglobinuria paroxística nocturna asociada con anemia aplásica: representa 10% y se vincula con dos o tres citopenias (Hb < 10 g/dL, neutrófilos < 1000/L, plaquetas < 80,000/L), y 3) hemoglobinuria paroxística nocturna subclínica: se manifiesta cuando el clon de hemoglobinuria paroxística nocturna es < 1%.^{3,10,11}

En términos clínicos, el paciente tuvo algunos de los síntomas patognomónicos de la enfermedad comenzando por la anemia normocítica, normocrómica, con reticulocitosis, Coombs directo negativo, manifiesta en palidez, astenia y hemoglobinuria, ictericia generalizada; estas manifestaciones clínicas episódicas duraron un periodo de cinco años aproximadamente.^{4,8,11,12}

Los episodios de hemólisis se relacionan con procesos infecciosos que se atribuyen a alteraciones de los leucocitos, mismos que pueden mostrar defectos en la quimiotaxis y fagocitosis debido al aumento de su lisis mediada por complemento, así como también disminución de la expresión de proteínas de membrana.¹

En el caso del paciente se plantea que el proceso hemolítico se exacerbó secundario al absceso hepático, cuya génesis se relacionó con la inmunosupresión generada por la exposición prolongada a corticoesteroides (**Figura 2**).

Se descartaron, además, otras citopenias (trombocitopenia, leucopenia) y mediante métodos de imagen la no relación con fenómenos trombóticos concomitantes, se sabe que estos últimos representan la principal causa de morbilidad y mortalidad (40-67%).

En los últimos años se ha asociado con terapias conocidas: andrógenos, eritropoyetina, trasplante de médula ósea, administración del anticuerpo

monoclonal eculizumab como inhibidor del complemento, que disminuye la hemólisis, la necesidad transfusional, el riesgo trombótico, lo que permite mejorar la calidad de vida del paciente.^{4,13-15}

La supervivencia media es de 10 a 15 años tras el diagnóstico y está influida por la variabilidad de manifestación y fenómenos trombóticos, que se relacionan principalmente con aumento de la mortalidad.

Se presume que la hemoglobinuria paroxística nocturna está infradiagnosticada en Ecuador por la falta de recursos del sistema de salud, problemática común en países en vías de desarrollo por la limitación de los métodos diagnósticos que representan alto costo y difícil acceso a pacientes y profesionales de la salud. También existen limitaciones en cuanto al tratamiento, los anticuerpos monoclonales son la mejor alternativa, pero tienen costo elevado, lo que complica la oferta de tratamiento a los pacientes y disminuye su expectativa y calidad de vida.²

Éste es el primer caso en el que se describe la coincidencia de estas dos enfermedades.

REFERENCIAS

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [Internet]. Vol. 3, Nat Rev Dis Primers 2017 [cited 2018 Jun 17]:17028. doi: 10.1038/nrdp.2017.28.
2. Röth A, Dühsen U. Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of eculizumab. Eur J Haematol [Internet] 2011 Dec [cited 2018 Jun 17];87(6):473-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2011.01701.x.
3. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. Haematologica [Internet] 2014 May 1 [cited 2018 Jun 16];99(5):922-9. doi: 10.3324/haematol.2013.093161.
4. Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Consenso español para el diagnóstico y tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

- In: Medicina Clínica [Internet] Elsevier; 2016 [cited 2018 Jun 16]:278e1-278e7. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.12.012.
5. Correia RP, Bento LC, Bortolucci ACA, Alexandre AM, Vaz A da C, Schmidell D, et al. Technical advances in flow cytometry-based diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Einstein (São Paulo)* [Internet] 2016 Sep [cited 2018 Jun 16];14(3):366-73. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3641.
 6. Martí-Carvajal AJ, Anand V, Cardona AF, Solà I. Eculizumab for treating patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Internet] Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014 [cited 2018 Jun 16]. doi: 10.1002/14651858.CD010340.pub2.
 7. Marrero WMB, Luna YV, Marrero WAB. Revista Médica del Centro Hospital Arnaldo Milián Castro. [Internet]. Vol. 11, Acta Médica del Centro. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro; 2017 [cited 2018 Jul 11]. 82-95. Available from: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/795/980>.
 8. Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytom Part B Clin Cytom* [Internet] [cited 2018 Jun 16];78B(4):211-30. doi: 10.1002/cyto.b.20525.
 9. Shichishima T, Noji H. A new aspect of the molecular pathogenesis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology* [Internet] 2002 Jan 4 [cited 2018 Jun 17];7(4):211-27. Doi: 10.1080/1024533021000024094.
 10. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné J-M, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol* [Internet] 2015 Sep [cited 2018 Jun 16];95(3):190-8. doi: 10.1111/ejh.12543.
 11. Madkaikar M, Gupta M, Jijina F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Diagnostic tests, advantages, & limitations [Internet] Vol. 83. *Eur J Haematol*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2009 [cited 2018 Jun 16]:503-11. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01338.x.
 12. Preis M, Lowrey CH. Laboratory tests for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* [Internet] 2014 [cited 2018 Jun 16];89(3):339-41. doi: 10.1002/ajh.23612.
 13. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA. Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet] 2009 Jun 1 [cited 2018 Jun 17];15(6):656-61. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.12.507.
 14. Varela JC, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the age of therapeutic complement inhibition [Internet] Vol. 9, *Expert Rev Clin Immunol* 2013 [cited 2018 Jun 17]:1113-24. doi: 10.1586/1744666X.2013.842896.
 15. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, De Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol* [Internet] 2016 Jun [cited 2018 Jun 16];91(4):366-70. doi: 10.1002/ajh.24278.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.