

**Hemoglobinuria paroxística nocturna**

**Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria**

**Dra. Gladys Melvys Risco Almenares; Dra. Yanet Alarcón Martínez; Dr. Roberto Álvarez Hidalgo; Dr. José Ignacio Larquin Comet**

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

**RESUMEN**

La hemoglobinuria paroxística nocturna es una anemia hemolítica mixta porque existe alteración dentro del glóbulo rojo dado por anomalías en los fosfolípidos (daño intracorpúscular) lo que hace a esta célula hemática ser más sensible a la acción del complemento (componente extracorpúscular) y disminuye notablemente la supervivencia del glóbulo rojo. En la médula ósea de estos pacientes concomita un clon normal de células progenitoras produciendo hematíes sin alteraciones con supervivencia adecuada y un clon anormal que genera hematíes funcionalmente dañados. Esta es la causa por lo que en la lámina periférica puede observarse una doble población de hematíes. Se invoca como agente causal una mutación somática en el gen PIG-A que se encuentra en el cromosoma X y codifica una proteína involucrada en la síntesis del glicosilfosfatidilinositol, el cual le sirve como anclaje a muchas proteínas de la membrana celular. Las alteraciones clínicas más frecuentes están dadas por la disminución de la hemoglobina y las manifestaciones trombóticas que no son poco frecuentes. Se presenta entre el 12 y el 40 % de los pacientes y constituye el mayor factor pronóstico negativo en esta enfermedad. Hasta la fecha actual no existe un tratamiento efectivo, el trasplante de médula ósea es el único tratamiento con intención curativa que puede ofrecerse a los

enfermos con hemoglobinuria paroxística nocturna, pero sigue siendo un arma terapéutica controversial por sus conocidos riesgos.

**DeCS:** Antígenos Cd55; anemia aplásica; hemoglobinuria paroxística; antígenos Cd59; Trasplante de médula ósea/método; eritrocitos; inositol; anemia hemolítica

## **ABSTRACT**

The paroxysmal nocturnal hemoglobinuria is a mixed hemolytic anemia because there is alteration inside the red blood cell given by anomalies in the phospholipids (intracorpuscular damage) what does to this hematic cell to be more sensitive to the action of the complement (extracorpuscular component) and notably diminishes the survival of the red blood cell. In the bone marrow of these patients concomit a normal clone of progenitor cells producing red blood cells without alterations with adequated survival and an abnormal clone that generates red blood cells functionally damaged. This is the cause for which in the peripheral lamina can be observed a double population of red blood cells. It is invoked as causal agent a somatic mutation in the PIG-A gene that is found in the X chromosome and codifies a protein involved in the synthesis of the glycosylphosphatidilinositol, which serves as anchorage to a lot of proteins of the cell membrane. The most frequent clinical alterations are given by the decrease of the hemoglobin and thrombotic demonstrations that are not little frequent. It is presented between the 12 and the 40 % of patients and constitutes the negative prognostic major factor in this disease. To date there is not an effective treatment, the bone marrow transplant is the only treatment with curative intention that can be offered to the sickperson with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, but continues being a controversial therapeutic tool by its known risks.

**DeCS:** Antigens CD55; anemia aplastic; hemoglobinuria paroxysmal; antigens CD59; bone marrow trasplantation/methods; erythrocytes; inositol; anemia hemolytic

## INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad inicialmente englobada en el grupo de las anemias hemolíticas adquiridas por la sensibilidad de los hematíes a la lisis mediada por complemento.<sup>1</sup>

La HPN, también conocida como síndrome de Marchiafava-Micheli, es una enfermedad adquirida y clonal del stem cell hematopoyético con la consiguiente producción de células sanguíneas defectuosas.<sup>2,3</sup>

Fue descrita inicialmente por William Gull en 1866, en Londres Inglaterra a quien le corresponde el mérito de haber descrito que el pigmento excretado en orina no correspondía a glóbulos rojos (GR). En 1882 Paul Strübing comunicó la siguiente descripción de la HPN. Strübing describió la asociación entre la hemoglobinuria y el ejercicio físico; propuso que la anormalidad residía en los GR, que al circular por los riñones sufrían hemólisis y describió la asociación entre la administración de hierro y la crisis de hemólisis. El nombre de HPN fue establecido en 1928 por Enneking. En 1911, Hijmans-van den Bergh demostró que la acidificación de sueros normales o de pacientes con HPN, inducía lisis en los GR de pacientes con HPN. Sin embargo, fueron las observaciones de Thomas Hale Ham en 1937, que le permitieron proponer que el defecto de los GR en la HPN consistía en una mayor susceptibilidad a la lisis por el complemento (C'). Pangburn y el grupo de Nicholson-Weller en 1983, describieron que en la HPN existe disminución cuantitativa del factor que acelera la degradación de las convertasas del C' fijadas a la membrana (DAF = «decay accelerating factor», o CD55). En 1987 y 1988, Zalman y Blaas, respectivamente describen la deficiencia en estas células de la proteína fijadora del C8 (C8bp) o factor homólogo de restricción (HRF).<sup>1,2</sup>

En 1989 Holguin demuestra que los GR-HPN III eran defectuosos en la proteína reguladora de la fracción C5-9, el inhibidor de membrana de la lisis reactiva o CD59. En 1992, Mahoney y Hirose y su grupo demuestran que en la HPN la síntesis del glucosilfosfatidil inositol (PIG) era defectuosa, lo que en su turno impedía se anclaran las proteínas antes descritas. Estudios realizados por Takeda en la Universidad de Osaka Japón, y publicados en 1993 permitieron clonar el gen del PIG (gen PIG-A) e identificaron en la HPN una mutación somática que ocasionaba la pérdida de la función del gen PIG-A. En la actualidad se postula que la clona de HPN emerge como defensa a algún factor externo o interno que inhiba la hematopoyesis normal, pero incapaz de inhibir las células hematopoyéticas deficientes en las proteínas ancladas en el PIG.<sup>4</sup>

## **Epidemiología**

La HPN es una enfermedad poco frecuente, su tasa anual de incidencia se desconoce. Se estima que sea de 5 a 10 veces menor que la de la anemia aplásica.

<sup>5</sup> Afecta a los dos sexos y aparece a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos del sexo femenino. El diagnóstico se realiza generalmente entre la tercera y quinta décadas de la vida, pero también se observa en niños adolescentes y ancianos. Aunque no se registra predisposición familiar ni racial, se describe con mayor frecuencia en algunos países asiáticos como Tailandia, Japón y en el Lejano Oriente, <sup>6</sup> similar a lo que sucede con la anemia aplásica. En Europa es más frecuente en el sexo femenino, mientras que en Asia en el sexo masculino. La HPN ha sido asociada en ocasiones con agentes infecciosos y químicos. <sup>2, 6, 7</sup>

El mecanismo de la hemólisis parece ser la activación incontrolada del complemento en la superficie de los glóbulos rojos anormales por la marcada reducción o ausencia de proteínas de membrana reguladoras que protegen a la célula contra la lisis mediada por complemento. <sup>8</sup> Estas proteínas tienen estructuras fisicoquímicas, distribución y función diferentes, pero emplean un sistema común de anclaje a la membrana plasmática, el GPI, hecho que ofrece una clave relevante acerca de la naturaleza del defecto básico de la HPN. Esto no explica el mecanismo mediante el cual el clon HPN prolifera. <sup>2, 9, 10</sup>

En la fisiopatología de la HPN coexisten dos factores: el fallo de la médula ósea normal, con una mutación somática del gen PIG-A. Cuando ambos factores ocurren en el mismo individuo, el clon HPN puede proliferar y el cuadro clínico de la enfermedad se hace evidente. Esta es la llamada teoría de la patogénesis dual para el desarrollo de la HPN. Este clon anormal puede tener alguna ventaja proliferativa sobre el clon de células normales y hacerse dominante en la médula de estos pacientes. <sup>2, 11, 12</sup>

Para explicar la teoría de la patogénesis dual se ha planteado la hipótesis de que el fallo de la médula ósea favorece el desarrollo del clon HPN, el cual se expande como resultado de una selección negativa contra el stem cell hematopoyético normal. En consecuencia, la mayoría de la hematopoyesis consistirá en células deficientes en proteínas ligadas al GPI.

Otra hipótesis para explicar cómo el clon HPN se expande y desplaza a la hematopoyesis normal, es la teoría de la ventaja relativa del crecimiento o teoría de escape, la cual se basa en el concepto de que la expansión del clon HPN depende de la existencia de uno o más factores ambientales adicionales externos, los cuales ejercen una presión selectiva a favor del clon HPN. Uno de estos factores podría ser una injuria a las células hematopoyéticas normales, lo cual salva a las células HPN

anormales. Se supone que la injuria a la hematopoyesis ocurre a través del mecanismo del GPI.<sup>2,9</sup>

Esta ventaja relativa de crecimiento del clon HPN con la consecuente expansión de las células GPI negativas, ocurre cuando existe un fallo de la médula ósea; en ausencia de este, el clon no se expande y permanece difícil de detectar, por lo cual se plantea que el desarrollo de la HPN está condicionado al fallo de la médula ósea.<sup>2</sup>

### **Defecto en la biosíntesis del glicosilfosfatidilinositol (GPI)**

La biosíntesis del GPI es defectuosa, debido a una mutación somática en el gen PIG-A localizado al final del brazo corto del cromosoma X.<sup>10,13</sup>

En un mismo paciente pueden existir dos o más clones como resultado de diferentes mutaciones del gen PIG-A. Más de 100 mutaciones del gen PIG-A han sido descritas en pacientes afectados de HPN, la mayoría son deleciones pequeñas o inserciones.<sup>2</sup>

Estas alteraciones en el gen PIG-A afectan sólo a las células somáticas, específicamente a las células hematopoyéticas y no se han identificado en células germinales, por lo que se trata de una alteración adquirida, no hereditaria.<sup>1</sup>

Este defecto bioquímico en la síntesis de la molécula de anclaje, es la causa de la disminución o ausencia de la expresión de proteínas de membrana en todas las células hematopoyéticas anormales, al no poderse fijar a la superficie de las mismas. La desaparición de la expresión de estas proteínas por ausencia de GPI, torna a las células muy susceptibles a la acción lítica del complemento.<sup>2</sup>

### **Deficiencia de la expresión de las proteínas de membrana**

Los primeros defectos observados en la superficie de las células sanguíneas maduras en esta enfermedad fueron la disminución de la acetil colinesterasa en los hematíes y de la fosfatasa alcalina en los leucocitos. En la actualidad ya son más de 20 las proteínas de membrana cuya expresión se ha encontrado disminuida o ausente, pero sólo tienen trascendencia clínica.<sup>1,2</sup>

La ausencia de tres proteínas en la membrana del hematíe CD55 o decay accelerating factor (DAF) que previene la formación de C3 convertasa; CD59 o inhibidor de la lisis reactiva de membrana [MIRL] que bloquea la unión de C9 al complejo C5b-C8 y C8 binding protein [C8bp], que junto con CD59 regula la activación de los últimos componentes del complemento) haría que los hematíes fueran lisados en presencia de complemento. El déficit congénito de CD55 (fenotipo Inab), así como el bloqueo de CD55 mediante anticuerpos monoclonales se asocian con escasas alteraciones en el metabolismo del complemento y no se asocian con hemólisis significativa. Sin embargo, el déficit homocigoto de CD59 se asocia con una sensibilidad a la lisis mediada por complemento idéntica a la de los pacientes

con HPN; la inhibición funcional de CD59 se asocia con una sensibilidad aumentada a la acción lítica del complemento y la restauración de los niveles de CD59 en las células HPN les hace resistentes a la acción del complemento. Es, por tanto, el déficit de CD59 el que determina fundamentalmente las manifestaciones hemolíticas en los pacientes con HPN. <sup>1</sup>

El CD16 (receptor Fc g IIIa) es una proteína que se expresa en la superficie de los neutrófilos, se une con la porción Fc de la molécula de IgG, preparándolos para la fagocitosis. En los neutrófilos, el mayor receptor de IgG es el Fc d RIIIa unido a la membrana por el GPI, el cual está ausente en los neutrófilos en la HPN, lo que puede contribuir a la susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones.

El receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPAR), se une con la enzima proteolítica uroquinasa que activa el plasminógeno a plasmina e inicia la fibrinólisis, la cual se ve seriamente afectada cuando esta proteína se encuentra muy disminuida o ausente, favoreciendo los fenómenos trombóticos.

El CDw52 (Campath-1), localizado en linfocitos, monocitos y neutrófilos, es el responsable de la activación linfocitaria T por la vía CD2. La reacción de este antígeno, que resulta ser una proteína de membrana, con Ac anti CD52, da lugar a la activación del complemento, y por lo tanto, a la lisis de la célula. Esto ha permitido el uso de este anticuerpo para la depleción linfocitaria en las enfermedades autoinmunes, los linfomas y en la enfermedad injerto contra hospedero. Esta molécula está ausente en las células HPN. <sup>2</sup>

La expresión clínica de la enfermedad depende del tipo de proteína de membrana que falta y del grado de la alteración de su función. <sup>2</sup>

### **Sensibilidad a la lisis mediada por complemento**

La hemólisis de la HPN deriva de una alteración intrínseca de los glóbulos rojos. <sup>5</sup> En los pacientes con HPN, la supervivencia de las células indemnes es normal, mientras que la de las células comprometidas se acorta. La destrucción de los eritrocitos es prematura, porque son muy susceptibles a la lisis mediada por complemento. <sup>2</sup>

La sensibilidad de todos los glóbulos rojos no es igual. Por medio de test especiales in Vitro que cuantifican la sensibilidad del eritrocito a la lisis mediada por el complemento pueden ser identificados tres fenotipos diferentes de eritrocitos HPN.

HPN I: caracterizado por sensibilidad normal o casi normal al complemento.

HPN II: Con ausencia parcial de CD 59, es de sensibilidad intermedia, de tres a cinco veces mayor que en las células normales.

HPN III: Con ausencia completa de CD 59, es de 15 a 20 veces más susceptible a la lisis.

Los eritrocitos HPN III pueden dividirse en dos grupos, IIIa y IIIb, de los cuales el primero es el más sensible a la lisis por complemento. El 78 % de los pacientes con

HPN exhiben una mezcla de células HPN I y III.30. Esto constituye lo que se denomina mosaismo fenotípico, descrito por Rosse y Dacie en 1966 y confirmado en 1973.<sup>1, 2, 14</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

La proporción de eritrocitos anormales en sangre determina la severidad de la enfermedad.

El término hemoglobinuria paroxística nocturna es inadecuado, porque sólo menciona un aspecto de la enfermedad, que se comprueba en menos de la cuarta parte de los individuos. El comienzo de la HPN suele ser insidioso y la evolución tiende a ser prolongada y variable.<sup>2, 3</sup>

El paciente refiere astenia, coloración amarillenta de la piel. Las crisis leves pueden pasar inadvertidas, pero las más serias pueden provocar dolor subesternal, lumbar o abdominal, somnolencia, malestar general, fiebre y cefaleas, dolor abdominal a tipo cólico.

El patrón «clásico» de HPN se caracteriza por episodios de hemólisis intravascular y hemoglobinuria, que ocurren sobre todo asociados con el sueño y con una periodicidad irregular. Los episodios de hemólisis clínica se han asociado con las infecciones, la menstruación, la administración de medicamentos (por ejemplo sales de hierro), transfusiones, operaciones, ejercicio intenso o vacunaciones.<sup>15-17</sup> En la mayoría de los pacientes no se observa el cuadro típico, sino hemólisis intravascular crónica sin patrón nocturno definido, que puede cursar con:<sup>2, 3, 15</sup>

Anemia hemolítica: su intensidad depende de la proporción de eritrocitos anormales, anormalidad de las células (fenotipos) y el grado de activación del complemento.

Trombosis: es una de las complicaciones más temidas. Se presenta alrededor del 40 % de los pacientes y junto a los episodios hemorrágicos son responsables del 50 % de la mortalidad. La mayoría son intraabdominales (hepáticas y mesentéricas). Tienen forma subclínica, solo detectable por ecografía, y aguda con dolor intenso en hipocondrio derecho, hepatomegalia, ascitis e ictericia.<sup>15, 18</sup>

Defecto hematopoyético: pancitopenia<sup>2, 19, 20</sup>

Infecciones: por defectos cualitativos y cuantitativos de leucocitos, con disminución de la expresión de proteínas conjuntamente con el fallo de médula ósea que se produce.

### **Formas clínicas de presentación:**

Anemia ferripriva rebelde a tratamiento

Aplasia medular

Anemia hemolítica

Síndrome dismielopoyético.<sup>2</sup>

## **Examen físico**

En este tipo de paciente encontramos palidez con ictericia o coloración bronceada superpuesta, esplenomegalia moderada y en ocasiones hepatomegalia de ligera a moderada. El resto del examen físico es normal. <sup>2, 16</sup>

## **Diagnóstico de laboratorio** <sup>1, 2</sup>

- Hemoglobina inferior a 50 60 g/L
- Hematocrito por debajo de las cifras consideradas como normales
- Lámina periférica: macrocitosis, policromatofilia, microcitosis e hipocromía si déficit de hierro. Puede observarse una doble población de hematíes. Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia.
- Cuento de reticulocitos: por encima de  $20 \times 10^{-3}$
- Hierro sérico: marcadamente disminuido
- Orina: Es frecuente encontrar hemoglobinuria y hemosiderinuria.
- Bilirrubina no conjugada: aumentada
- Haptoglobina: disminuida
- LDH: elevada
- Fosfatasa alcalina leucocitaria: Disminuida o ausente.
- Médula ósea: hiperplasia eritroide o hipoplasia o aplasia global. En muchos casos la celularidad es normal. Azul de prusia negativo.
- Cultivo de médula ósea: Disminución de los precursores eritroides y mieloides, incluso en ausencia de pancitopenia.

## **Pruebas serológicas:**

Detectan la sensibilidad de los glóbulos rojos a la lisis mediada por concentraciones mínimas de complemento. Varias de estas técnicas dependen de la activación de la vía alternativa del complemento.

### Prueba de Ham <sup>1, 2, 21</sup>

También denominada prueba de hemólisis ácida ya que el complemento es activado por acidificación del suero del paciente a un pH de 6,2. Mide la susceptibilidad de los eritrocitos HPN. Las células normales no se lisan. La prueba es específica.

Falsos positivos en anemia diseritropoyética congénita tipo II o HEMPAS (Hereditary erythroblastic multinuclearity positive acidified serum lysis test)

Falsos negativos por errores en la técnica o por el bajo porcentaje de hematíes patológicos circulantes por la hemólisis o por la transfusión de concentrados de hematíes. <sup>1, 2, 21</sup>

### Prueba de la sucrosa <sup>1, 2, 22</sup>

La base de esta prueba es la fijación del complemento mediante la disminución de la potencia iónica del medio ambiente, que provoca la hemólisis exagerada de los eritrocitos HPN. Este examen es sensible, pero poco específico.

Falsos positivos: metaplasia mieloide agnogénica.

Prueba de la trombina (/test/ de Crosby) <sup>1, 2, 22</sup>

Es más sensible, pero menos específica que la de Ham. Está basada en el incremento de la hemólisis que tiene lugar cuando se añade trombina a las células suspendidas en suero acidificado.

Detección de la mutación del gen GPI A en el cromosoma Xq a través de técnicas de biología molecular como el PCR. <sup>23</sup>

Detección de anticuerpos monoclonales y citometría de flujo: se analiza el defecto molecular en los leucocitos, hematíes y plaquetas y se cuantifica el déficit de moléculas unidas a la membrana por GFI utilizando anticuerpos monoclonales. Es un método muy sensible y específico.

Estudios de medicina nuclear: eritroferrocínica en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Patrón compatible con anemia hemolítica.

Patrón compatible con eritropoyesis ineficaz.

Patrón compatible con aplasia o hipoplasia medular.

Se demuestra la existencia de dos poblaciones de hematíes, una normal y otra anormal, y hemólisis precoz. (Esta última por la ruptura e incorporación del hierro al hematíe antes del décimo día). <sup>2, 24, 25</sup>

Es la única anemia hemolítica que cursa con hierro sérico disminuido y hierro en orina aumentado.

### **Pronóstico**

Es una enfermedad crónica con una supervivencia media de 10 a 15 años. Aproximadamente el 25 % de los pacientes sobreviven 25 años o más después del diagnóstico. <sup>7</sup> La causa mayor de morbilidad y mortalidad son las trombosis y las infecciones. <sup>1, 2, 25</sup>

### **Tratamiento**

Con excepción del trasplante de médula ósea ninguno se considera apropiado. Desde el punto de vista práctico es principalmente sintomático, y los pilares fundamentales son:

Corrección de la anemia: consiste principalmente en terapia de soporte, incluyendo tratamiento con hierro y ácido fólico, así como transfusión de hemoderivados. Cuando se administra hierro puede desencadenarse un episodio hemolítico debido al aumento de producción de células de la clona HPN. Algunos autores previenen este fenómeno mediante la administración simultánea de prednisona o por supresión de la eritropoyesis mediante la transfusión de concentrados de hematíes. El efecto neto de la administración de hierro es beneficioso, disminuyendo los requerimientos transfusionales.

La transfusión de hemoderivados, especialmente de hematíes, es a menudo necesaria. Aunque se ha recomendado la utilización de hematíes lavados para evitar el complemento del plasma, existe evidencia de que la transfusión de concentrados de hematíes sin lavar no aumenta significativamente la incidencia de hemólisis.<sup>1</sup>

Tratamiento y prevención de los fenómenos trombóticos.

El uso de agentes fibrinolíticos (estreptoquinasa, uroquinasa, r-tPA) debe considerarse en pacientes con trombosis de grandes vasos si el trombo tiene menos de 3-4 días de evolución y no hay contraindicaciones. En los pacientes con síndrome de Budd-Chiari este manejo puede disminuir considerablemente la aparición de complicaciones a largo plazo. Sin embargo, la fibrinólisis debe emplearse con precaución en fenómenos de trombosis venosa cerebral debido a la posibilidad de hemorragia a dicho nivel.

El siguiente paso en el manejo de la trombosis consiste en la instauración de tratamiento con heparina sódica. En raros casos, el empleo de heparina se ha relacionado con activación del complemento y agravamiento o desencadenamiento de episodios hemolíticos. La administración de prednisona podría utilizarse en la fase aguda ya que la activación del complemento puede estar implicada en el desarrollo de los episodios trombóticos.

Uso de los anticoagulantes orales durante al menos seis meses después del primer episodio, se recomienda en las recurrencias la anticoagulación indefinida. Este tratamiento no resulta completamente efectivo en la prevención de nuevos fenómenos trombóticos.<sup>1</sup>

Las situaciones de alto riesgo como inmovilización, infección o cirugía se asocian con una elevada incidencia de trombosis, por lo que se aconseja la profilaxis mediante la administración de heparina de bajo peso molecular.

### **Modificación de la hematopoyesis**

Tres formas de modificar la hematopoyesis se han utilizado en esta enfermedad: la estimulación, la inhibición linfocitaria, y el trasplante de médula ósea (TMO).

Los andrógenos pueden estimular la hematopoyesis en algunos pacientes. Los compuestos más utilizados son el Danazol, la fluoximesterona y la oximetazona. Recientemente se han utilizado citoquinas recombinantes como la eritropoyetina y el factor estimulador de colonias granulocíticas (CSF-G), los que generalmente son poco efectivos y difíciles de administrar.

Globulina antitimocítica: corrigiéndose la citopenia en el 70 % de los casos, principalmente de la trombocitopenia.

El TMO es el único tratamiento con intención curativa que puede ofrecerse a los enfermos con HPN. Dadas las implicaciones de esta modalidad terapéutica debe

tenerse en cuenta que con el tiempo pueden disminuir las complicaciones y un 10 %-20 % de los pacientes pueden remitir clínica y analíticamente.

Los candidatos para TMO generalmente son aquellos pacientes con hipoplasia medular intensa o con complicaciones trombóticas importantes que conllevan un mal pronóstico para la supervivencia del enfermo o los que comienzan en la infancia dado su mal pronóstico y la menor mortalidad del trasplante.

Finalmente y tras la clonación del gen pig-a responsable de la alteración en la clona HPN, la terapia génica parece desempeñar un importante papel, aunque es necesario considerar que el mecanismo que posibilita la expansión de la clona de células HPN no es del todo conocido. <sup>1</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Vela JA, Andreu Costa MA, Ruiz Zamorano M. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Medline[serie en internet]2001;8(50): 2632 2637. Disponible en: [db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go\\_fulltext\\_o\\_resumen?esadmin=si&pid=13017474](http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.go_fulltext_o_resumen?esadmin=si&pid=13017474)
2. Milanés Roldán M, Fernández Delgado M, Fundora Sarraff T, Jaime Facundo J, Hernández Ramírez P. Hemoglobinuria paroxística nocturna. Actualización. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter[serie en internet] 2003;19(1) Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol19\\_1\\_03/hih01103.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol19_1_03/hih01103.htm)
3. Hemoglobinuria paroxística nocturna [en internet]. 2005. Disponible en:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000534.htm>
4. Sánchez Segura M, González García RM, Marsán Suárez V, Macías Abraham C. Asociación entre el estrés y las enfermedades infecciosas, autoinmunes, neoplásicas y cardiovasculares. Rev. Biomed. 2006; 22(3). Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892006000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
5. Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology. 2000; 18: 82-7.
6. Johnson RJ, Hillmen. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Mol Pathol. 2002; 55:145-52.
7. Yoon JH, Cho HI, Park SS, Chang YH, Kim BK. Mutations analysis of the PIG-A gene in Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J. Clin Pathol 2002; 55: 410-3.
8. Hemoglobinuria paroxitista nocturna. Actualización Índice Siguiete Rev. Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2003; 19(1).

9. Fundora Sarraff T, Fernández Delgado N, Gautier du Défaix Gómez H, Macías G. Abraham C, del Valle Pérez L, Martínez Antuña G, et al. Aplicación de la medicina nuclear en el Instituto de Hematología e Inmunología. Resultados más relevantes. Rev. Cub Hematol. [serie en internet] 2004; 20(2) Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20\\_2\\_04/hih01204.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_2_04/hih01204.htm)
10. Trepanier LA. Idiosyncratic toxicity associated with potentiated sulfonamides in the dog. J Vet Pharmacol Ther. 2004;27(3):129-38,
11. Wallach J. Interpretación clínica de las pruebas de laboratorio. Enfermedades de los sistemas orgánicos. . La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.p.415-632.
12. Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En: Hoffman R, Benz EJ, Shatill SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein E, et al. Hematology: Basic principles and practice. 3ed.USD: Churchill Livingstone; 2000.p.331-42.
13. Roca Goderich R, Smith Smith V, Paz Presilla E, Losada Gómez J, Serret Rodríguez B, Llamas Sierra N, et al. Insuficiencia renal crónica. En su: Temas de medicina interna [CD-ROM]. 4ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002.
14. Parker CJ, Richard-Lee G. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. En: Richard-Lee G, Foerst J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Witrobe Clinical Hematology. 10ed. Baltimora: Williams and Willkins; 1999.p. 1264-86.
15. Tabernero JM. Insuficiencia renal crónica. En: Rozman C. Farrera. Medicina Interna [CD- ROM]. 14ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.p.244-45.
16. Vucic N, Magdic T, Kmic A, V Cev A, Bozic D. Thrombus size is associated with etiology of deep venous thrombosis a cross-sectional study. Coll Antropol. 2005; 29(2): 643-7.
17. Wickramasinghe S, Wood W. Advances in the understanding of the congenital dyserythropoietic anaemias. Brit J Haematol. 2005; 131:431-46.
18. HR, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. Am Fam Physician. 2003; 67:979-86. [Medline].
19. Meletis J, Terpos E, Samarkos M. Detection of CD55 and/or CD59 deficient red cell population in patients with aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. Haematología. 2001; 31:7-16.
20. Guerreiro Hernández AM, Villaescusa Blanco R. Síndrome de Marchiafava-Micheli [en internet]. 2004. Disponible en:[http://www.iqb.es/monografia/sindromes/s005\\_01.htm](http://www.iqb.es/monografia/sindromes/s005_01.htm)
21. Bencomo Hernández AA, Alfonso Valdés ME, Ávila Cabrera OM, Jaime Fagundo JC, Hernández Ramírez P. Detección y cuantificación de autoanticuerpos en los hematíes de pacientes con anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa. 2005; 21(3). Disponible en:

22. Boschetti C, Fermo E, Bianchi P, Vercellati C, Barraco F, Zanella A, et al. Clinical and molecular aspects of 23 patients affected by paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol.* 2004; 77(1):36-44.
23. Internacional Symposium on Nuclear Oncology. *World J Nucl Med.* 2003; 2: 161-4.
24. Smith LJ. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Lab Sci.* 2004 Summer;17(3):172-7
25. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol.* 2004; 126(1):133-8.

Recibido: 8 de octubre de 2007

Aceptado: 22 de enero de 2008

*Dra. Gladys Melvys Risco Almenares.* Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico.  
Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech.  
Camagüey, Cuba.