



Frecuencia de hemoglobinuria paroxística nocturna en pacientes mexicanos con anemia aplásica tratados con andrógenos

Victoria Eugenia Ferrer-Argote,^{*,**} Emma Mendoza-García,^{*}
Juan José García-García,^{**}
Juan Collazo-Jaloma,^{*} Guadalupe León-González^{*}

RESUMEN

Antecedentes: La asociación de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) con anemia aplásica (AA) se ha considerado una complicación del tratamiento inmunosupresor de la AA y su frecuencia entre los pacientes tratados con andrógenos se considera baja (<10%). **Objetivos:** Determinar la frecuencia de HPN en un grupo de pacientes mexicanos con AA tratados con andrógenos. **Material y Métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo de 50 casos de AA que tenían prueba de hemólisis en suero acidificado de Ham para detectar HPN. **Resultados:** Entre los 50 casos analizados, encontramos 14 (28%) de AA/HPN: nueve hombres y cinco mujeres con edades entre 13-70 años. La prueba de Ham fue positiva al momento del diagnóstico de la AA en cuatro y en los 10 restantes de seis a 180 meses después. De ellos, nueve recibieron únicamente andrógenos y dosis bajas de prednisona para la AA, habiendo recibido ciclosporina sólo uno. **Conclusiones:** Estos resultados muestran una frecuencia casi tres veces mayor a la esperada de AA/HPN para sujetos tratados con andrógenos y no apoyan la hipótesis de que la HPN en la AA sea una complicación del tratamiento inmunosupresor pues casi la tercera parte de los sujetos la presentaron desde el principio y nueve de los 10 restantes no habían recibido inmunosupresores.

Palabras clave: Anemia aplásica, hemoglobinuria paroxística nocturna, andrógenos, epidemiología.

ABSTRACT

Background: The association of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and aplastic anemia (AA) has been considered a complication of immunosuppressive therapy for the AA and the reported frequency among patients treated with androgens is <10%. **Objectives:** To determine the frequency of PNH among a group of Mexican patients with AA treated with androgens. **Materials and Methods:** We carried out a retrospective study of 50 cases with AA who had a Ham's acidified serum test to detect PNH. **Results:** We found 14/50 (28%) cases of AA/PNH, nine males and five females with an age range of 13-70 years. Ham's test was positive at the time of the diagnosis of AA in four. For the rest it became positive six to 180 months later. Nine of them received only androgens and low doses of prednisone for the AA and only one received cyclosporine. **Conclusions:** These results show an almost threefold increase in the expected frequency of AA/PNH for AA patients treated with androgens and do not support the hypothesis of PNH being a complication of the immunosuppressive therapy for AA since almost one third of the patients had PNH from the beginning and of the other ten, nine had not received immunosuppressors.

Key words: Aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, androgens, epidemiology.

* Hospital General de México.

** Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

INTRODUCCIÓN

La anemia aplásica (AA) es un padecimiento raro y grave caracterizado por la destrucción de la célula madre hematopoyética mediada aparentemente por mecanismos autoinmunes.¹ El tejido hematopoyético es sustituido por grasa, ocasionando una pancitopenia periférica que se traduce clínicamente en síndrome anémico, hemorragias e infecciones que, si no se atienden oportunamente, pueden ocasionar la muerte. Una enfermedad también rara que suele asociarse con la AA por mecanismos no bien esclarecidos es la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), enfermedad clonal producida por una mutación somática del gen PIG-A localizado en el cromosoma X. La alteración de este gen impide la síntesis del glucosilfosfatidilinositol (GPI)^{2,3} necesario para el anclaje de un grupo importante de proteínas a la membrana celular entre las que se encuentran el CD55 o DAF (*decay accelerating factor*) que acelera la degradación de las convertasas del complemento fijadas a la membrana, la proteína reguladora de la fracción citolítica C5b-9, el CD59 o inhibidor de la lisis reactiva del complemento en la membrana celular y el HRF65/HRF-C8bp (*homologous restriction factor*) o factor homólogo de restricción. La deficiencia de estas moléculas en la membrana de las células sanguíneas las hace vulnerables a la acción del complemento activado, lo que propicia su destrucción. Aunque la lisis de los eritrocitos provoca la hemoglobinuria intermitente que dio su nombre a la enfermedad, dicha destrucción no se limita únicamente a los elementos de la serie roja, sino que suele afectar a las células de las diferentes líneas del tejido hematopoyético, pudiendo producir cuadros en todo comparables a una AA con anemia, hemorragias e infecciones secundarias a la pancitopenia.

La asociación de AA/HPN fue señalada en 1967 por Dameshek,⁴ Lewis y Dacie.⁵ Desde entonces, numerosos autores la han corroborado, sobre todo en pacientes con supervivencia larga, con frecuencia tratados previamente con inmunosupresores, e incluso considerados como «curados» de su AA;⁶⁻⁸ incluso no pocos la consideran una complicación más bien tardía de la inmunoterapia de la AA. La incidencia de HPN entre los enfermos tratados con andrógenos, en cambio, se considera inferior al 10%.⁹ Por razones eminentemente económicas, casi todos los pacientes con AA de nuestro servicio han recibido únicamente andrógenos, a veces por años, y prednisona en dosis bajas e intermitentes, buscando cohibir los fenómenos hemorrágicos. Pese a esto, solemos observar en ellos la asociación de HPN, incluso des-

de el momento del diagnóstico de la AA. Esto es más interesante si tomamos en cuenta que la HPN se documenta en ellos sólo con la prueba de hemólisis en suero acidificado descrita por Ham¹⁰ que, si bien es económica y fue el estándar de oro para el diagnóstico de esta enfermedad por muchos años, es menos sensible que las pruebas por citometría de flujo con anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas ancladas a la membrana por el GPI.¹¹ Por otro lado, tenemos pacientes con AA que presentan estigmas tanto clínicos como de laboratorio sugestivos de HPN en quienes no logramos confirmar el diagnóstico con pruebas de Ham repetidas después de haber excluido otras causas de hemólisis.

Con base en lo anterior el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de HPN entre nuestros pacientes con AA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de revisión de casos de los pacientes con diagnóstico de AA/HPN tratados en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, que acudieron del 1 de enero de 1978 al 31 de diciembre de 2004. Fueron seleccionados para su revisión los expedientes de los pacientes con AA que tuvieran prueba de Ham para descartar HPN. El diagnóstico de AA se fundamentó con pancitopenia periférica, aspirado y biopsia de la médula ósea que permitieran clasificarla como moderada o grave de acuerdo con los criterios de Camitta,¹² considerando como muy graves a aquellos que, además de cumplir con los criterios de AA grave, tuvieran $< 0.2 \times 10^9$ NT/L. El diagnóstico de HPN se hizo con base en un mínimo de una prueba de Ham positiva.¹⁰ Para la descripción se utilizaron porcentajes y medidas de resumen de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar, así como la mediana y otros percentiles). La comparación de edades entre los grupos se llevó a cabo mediante la prueba U de Man-Whitney. El contraste en la frecuencia de hemorragias, infecciones y de eventos trombóticos se realizó con la prueba de ji cuadrada. Se analizó la supervivencia de ambos grupos con el método de Kaplan-Meier. La comparación estadística se realizó con la prueba log-rank. En todas las pruebas se consideró un valor alfa de 0.05.

RESULTADOS

Revisamos 50 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Registramos un total de 14 casos, nueve hombres y cinco mujeres,

con prueba de Ham positiva. Aunque, el rango de edad para todo el grupo fue de 13 a 72 años, no hubo diferencia estadística significativa en la edad de los pacientes con y sin HPN; la mediana para estos últimos fue de 36.5 años frente a 25.5 para los sujetos con HPN. La distribución por sexos fue similar para ambos grupos. La prueba de Ham fue positiva en cuatro (28.5%) de los 14 casos al momento del diagnóstico; mientras que en los otros 10 (71.4%) se positivizó entre seis y 180 meses después.

De los 10 que fueron tratados para la AA antes del diagnóstico de HPN, nueve habían recibido únicamente andrógenos (oximetolona 50-150 mg/día o mesterolona 25-150 mg/día) y prednisona a dosis bajas (5-20 mg/día) durante los episodios de sangrado para ayudar a cohibir las hemorragias y sólo uno había sido tratado con ciclosporina para la aplasia. No hubo diferencia estadística en la frecuencia de hemorragias o infecciones entre los dos grupos. Aunque dos pacientes con HPN presentaron trombosis, lo escaso del número de casos no permitió estudiar mayores detalles, habiéndose encontrado una prueba de Fisher cerca de la significancia estadística (0.07). El estudio de médula ósea fue compatible con AA en los 14 con celularidad por biopsia inferior a 10% en uno, de 10-25% en siete y de 26-40% en los seis restantes. Siete tuvieron AA moderada (AAM), siete AA grave (AAG) y ninguno AAMG contra nueve (25%) con AAM, 25 (69.4%) con AAG y dos (5.5%) con AAMG entre los del grupo sin HPN. No hubo diferencia estadística significativa entre los dos grupos. En cuanto a la respuesta al tratamiento, siete integraron remisión completa (RC) y cinco remisión parcial (RP) para un 85.7% de respuesta global (RG) contra 10 y 14 en el grupo sin HPN para un 66.6% de respuesta global, no habiéndose encontrado diferencia estadística significativa entre ambos grupos. Como complicaciones agregadas, una mujer evolucionó a leucemia promielocítica durante el embarazo y falleció mientras que otra tuvo dos embarazos con productos a término, aparentemente normales.

Los individuos con AA/HPN tuvieron una supervivencia superior a los de AA sin HPN con mediana de 104.0 meses para los primeros frente a 29 meses para los segundos y una global de 46.0 (Figura 1). En cuanto a la supervivencia de acuerdo con la gravedad de la AA, ésta fue superior para los sujetos con AAG en ambos grupos, aunque esta tendencia fue más marcada entre los de AA sin HPN (mediana de 48 y 23 meses, respectivamente, contra 112 y 97 en los de AA/HPN). Al momento del análisis, de los 14 casos de AA/HPN, siete se encontraban en remisión

completa (RC), cinco en remisión parcial (RP), uno sin respuesta (SR) y sólo la que evolucionó a leucemia promielocítica había fallecido.

DISCUSIÓN

Estos datos confirman la elevada frecuencia de la AA/HPN (28%) entre nuestros pacientes, casi el triple de lo esperado, pese al antecedente prácticamente nulo de tratamiento con inmunosupresores potentes como la globulina antilinfocito o la ciclosporina, e incluso antes de cualquier tratamiento en 28.5% de ellos. Además, el hecho de que haya otros pacientes con datos clínicos y/o de laboratorio sugestivos de hemólisis y pruebas de Ham negativas después de haber descartado otras causas de la hemólisis, permite suponer que esta proporción probablemente se elevaría si hubiéramos aplicado un método de diagnóstico más sensible que la prueba de Ham, como la citofluorometría de flujo con anticuerpos monoclonales que permiten incluso detectar pequeñas poblaciones de células deficientes en proteínas de superficie ancladas por GPI sin datos de hemólisis en pacientes con AA.^{11,13} En cuanto a la baja incidencia de fenómenos trombóticos, los resultados concuerdan con hallazgos previos en pacientes mexicanos con HPN

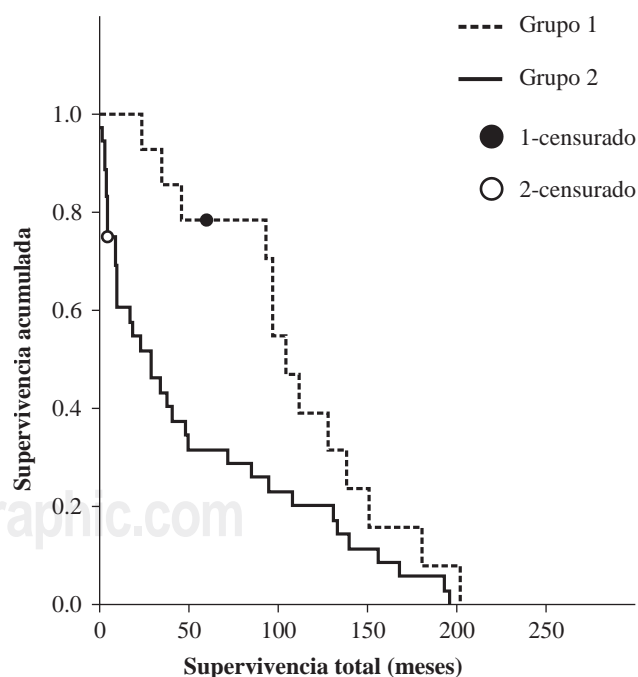


Figura 1. Curvas de supervivencia total de los pacientes con anemia aplásica/hemoglobinuria paroxística nocturna (AA/HPN) (grupo 1) y enfermos con AA sin HPN (grupo 2).

en quienes esta complicación es menos frecuente que en las poblaciones caucásicas,^{14,15} asemejándose más a lo encontrado en poblaciones asiáticas con HPN que también se asocian con frecuencia a la AA. Actualmente estamos realizando un estudio prospectivo con citofluorometría de flujo con anticuerpos monoclonales contra proteínas de membrana ancladas por GPI en eritrocitos y granulocitos y será interesante comparar nuestros resultados una vez que haya concluido el estudio. Pese al reducido tamaño de la muestra, los resultados de esta serie no apoyan la hipótesis de que la HPN en la AA sea una complicación a largo plazo del tratamiento inmunosupresor de la AA, ya que casi la tercera parte de los sujetos la presentaron desde el principio y de los diez restantes sólo uno había recibido inmunosupresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young NS. Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Semin Hematol* 2000; 37: 3-14.
2. Takahashi J, Takeda J, Hirose S. Deficient biosynthesis of -acetyl-glucosaminyl-phosphatidylinositol, the first intermediate of glycosyl phosphatidylinositol anchor biosynthesis in cells established from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Exp Med* 1993; 177: 517-521.
3. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, Takahashi M, Kitani T, Kinoshita T. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in PNH. *Cell* 1993; 73: 703-706.
4. Dameshek W. Riddle: What do aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and «hypoplastic» leukemia have in common? *Blood* 1967; 30: 251-254.
5. Lewis SM, Dacie JV. The aplastic anemia-paroxysmal nocturnal hemoglobinuria syndrome. *Br J Haematol* 1967; 13: 236-251.
6. Tichelli A, Gratwohl A, Wursch A, Nissen C, Speck B. Late haematological complications in severe aplastic anemia. *Br J Haematol*. 1988; 69: 413-418.
7. Socié G, Henry-Amar M, Bacigalupo A, Hows J, Tichelli A, Ljungman P, Mc Cann SR, Frickhofen N, Van't Veer-Korthof EV, Gluckman E. Malignant tumors occurring after treatment of AA. European Bone Marrow Transplantation-Severe Aplastic Anemia Working Party. *N Engl J Med* 1993; 329: 1152-1157.
8. Young NS. The problem of clonality in aplastic anemia: Dr. Dameshek's riddle restated. *Blood* 1992; 79: 1385-1392.
9. Najean Y, Haguenaer O. Long-term (5 to 20 years) evolution of nongrafted aplastic anemias. The Cooperative Group for the Study of Aplastic and Refractory Anemias. *Blood* 1990; 76: 2222-2228.
10. Ham TH, Dingle JJ. Studies on the destruction of red blood cells. II. Chronic Hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Certain immunological aspects of the hemolytic mechanisms with special referent to serum complement. *J Clin Invest* 1939; 18: 657-672.
11. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Bocconi P, Nagakura S, Green SW, Kirby MR, Kumar MSA, Rosenfeld S, Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Int Med* 1999; 131: 401-408.
12. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, Rapoport JM, Storb R. Severe aplastic anemia: A prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood* 1976; 48: 63-70.
13. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Morales-Aceves R. Deficiencia de proteínas de superficie ancladas por glucosilfosfatidylinositol en células de pacientes mestizos mexicanos con hipoplasia medular. *Rev Invest Clín* 1999; 51: 5-9.
14. Gongora-Biachi RA, Gonzalez-Martinez P, Sosa-Muñoz J, Castro-Sansores C, Delgado Lamas JL, Vazquez-Villegas V, Rico-Bazaldua G, Herrera-Sanchez P, Selva-Pallares J. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in adolescents, adults and children: The Mexican experience. *Sangre (Barc)* 1997; 42: 171-177.
15. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P. Hemoglobinuria paroxística nocturna: Apuntaciones sobre su historia. *Rev Biomed* 1999; 10: 129-136.

Correspondencia:

Dra. Victoria Eugenia Ferrer-Argote
Servicio de Hematología, U 204
Hospital General de México
Dr. Balmis 148, Col. Doctores
México, D.F. C.P. 06726
México
E-mail: victoriaferrerargote@yahoo.com