

Transformación leucémica del clon Marchiafava Micheli. Informe de caso

Leukemic transformation of the Marchiafava Micheli clone. Inform of a case

Dr. Ihosvany Ruiz Hernández, Dr. Antonis Cano Soler, Dr. Antonio Yosvany Méndez Alonso, Dra. Aída García Guell

Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente José R. López Tabrane. Matanzas, Cuba.

RESUMEN

La hemoglobinuria paroxística nocturna, también conocida como síndrome de Marchiafava-Micheli, es una enfermedad clonal y adquirida, causada por 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; es la única anemia hemolítica adquirida por defecto de la membrana del eritrocito. Se caracteriza por una anemia hemolítica crónica intravascular, hemoglobinuria, hipercoagulabilidad, citopenia debido al fallo de la médula ósea, trombosis y raramente transformación leucémica. Al tener un paciente con estas características se decidió presentarlo.

Palabras clave: hemoglobinuria paroxística, clínica, mutación.

ABSTRACT

The nocturnal paroxysmal hemoglobinuria, also known as Marchiafava-Micheli syndrome, is a clonal and acquired disease, caused by a somatic mutation of the PIG-A gene located in the X chromosome and modified a protein involved in the glicosilfosfatidilinositol synthesis that serves as anchorage for many proteins of the cell membrane; it is the only hemolytic anemia acquired by defect of the erythrocyte membrane. It is characterized by a chronic intravascular hemolytic

anemia, hemoglobinuria, hyper coagulation, cytopenia due to the marrow failure, thrombosis and rarely leukemic transformation. Having a patient with these characteristics we decided to present the case.

Key words: paroxysmal hemoglobinuria, clinic, mutation.

INTRODUCCIÓN

La hemoglobinuria paroxística nocturna fue descrita inicialmente por William Gull en 1866, y luego, en 1882, Paul Strübing asoció la condición a los glóbulos rojos, mientras que Thomas Hale Ham, en 1983, identificó el papel de las proteínas del complemento en la enfermedad.^(1,2) La causa por el cual el clon HPN se estimula a proliferar podría ser un daño selectivo a la hematopoyesis normal. En el tratamiento de esta enfermedad se han utilizado varios agentes terapéuticos, pero el único tratamiento curativo es el trasplante de progenitores hematopoyéticos.⁽³⁾

Se le denominada “nocturna” por la frecuente hemólisis observada durante el sueño, aunque no todos los pacientes con HPN se presentan con crisis nocturna. Paradójicamente, la HPN tampoco es paroxística en la mayoría de los casos. En ella los conteos de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas pueden estar bajos. El color rojo o marrón de la orina indica la destrucción de los glóbulos rojos (de allí hemoglobinuria) y que la hemoglobina está siendo liberada a la circulación y finalmente en la orina.

Se presenta un paciente egresado de la sala J del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente José Ramón López Tabrane, de Matanzas, en el año 2011, portador de un Síndrome de Marchiafava Micheli, quien al cabo de tres meses de su diagnóstico sufrió una transformación hacia una leucemia mieloide aguda, falleciendo a *posteriori*. Por ende, se decide realizar una revisión bibliográfica al respecto. A los familiares del paciente se les solicitó el consentimiento informado para la presentación de esta investigación, cuidándose los aspectos básicos de la bioética.

Fuentes de información

El dato primario se obtuvo de la revisión de la historia clínica del paciente presentado, así como de la entrevista médica realizada por los autores de la investigación.

Procedimiento

La información relativa a esta investigación fue apoyada por un enfoque médico, utilizándose criterios clínicos y de laboratorio en su discusión.

Procesamiento de la información

Los resultados se procesaron en Microsoft Word 2003, empleando una PC Pentium M Celaron 1 300 Mhz, con ambiente de Windows XP.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente C.M.D., historia clínica: 453272, masculino, de 73 años de edad, blanco, de procedencia rural, que acude al hospital refiriendo cuadro insidioso y prolongado, caracterizado por episodios de hemólisis intravascular y hemoglobinuria, que ocurren, sobre todo, asociados con el sueño y con una periodicidad irregular, casi siempre relacionados con alguna infección localizada. Al principio, el paciente refirió decaimiento, y pudimos constatar la coloración amarillenta de la piel y mucosas, así como otros síntomas de hemólisis crónica sin hemoglobinuria obvia, pero luego apareció dolor subesternal, lumbar y abdominal a tipo cólico, somnolencia, malestar general, fiebre y cefalea. También se registró hematuria, proteinuria, hipertensión y deterioro de la capacidad de concentración de la orina. Además, se constató palidez de piel y mucosas con ictericia y hepatoesplenomegalia moderada, adenomegalias generalizadas. En el examen físico del aparato respiratorio, se encontró signos y síntomas propios de un síndrome respiratorio de condensación inflamatoria.

Peso habitual: 85 kg

Peso actual: 62 kg.

Temperatura: 38.6 grados centígrados.

Exámenes realizados

1. Hb: 8,0 g/l
2. Leucograma: 4,3 x 10⁹/l
3. Plaquetas: 80x10⁹/l
4. Urea: 6,6 mmol/l
5. Creatinina: 182 mmol/l
6. Proteína C reactiva: 4,6 mg/l
7. Proteínas totales: 47 g/l
8. Albúmina: 14 g/l
9. Bilirrubina total: 48 mmol/l
10. Bilirrubina directa: 19 mmol/l
11. V.S.G: 78 mms
12. TGP: 211 UI, TGO: 187 UI, GGT: 120 UI, FA: 90 UI
13. Serologías VIH y VDRL: no reactivas
14. Antígeno de superficie y anticuerpo C: no reactivos
15. Lipidograma normal
16. Ultrasonido abdominal: hepatoesplenomegalia moderada y escaso líquido ascítico en cavidad.
17. Rx de tórax: Lesiones inflamatorias en base del hemitórax derecho.
18. Glicemia: 3,18 mmol.
19. Prueba de Ham: positiva.
20. Citometría de flujo: ausencia de proteínas CD55 y CD59.
21. Estudio de médula ósea: Positivo a LMA.
22. Lámina periférica: Presencia de megacariocitos y plaquetas desagregadas y disminuidas, hipocromía, células blásticas primitivas e indiferenciadas, leucopenia.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de H.P.N se realizó teniendo en cuenta la clínica ofrecida por el paciente y la demostración del incremento de susceptibilidad de las células hematológicas al complemento, lo cual se puso de manifiesto mediante la denominada prueba de la hemólisis ácida o prueba de Ham, prueba que produce activación del complemento, además del test de la sacarosa, estableciéndose conexión con el Hospital Hermanos Amejeiras y con el Instituto de Hematología para realizar citometría de flujo, demostrándose la ausencia de proteínas CD55 y CD59.

HPN y síndromes mielodisplásticos⁽⁴⁾

La asociación de los síndromes mielodisplásticos (SDM) con HPN es muy discutida. Solo se han comunicado casos aislados de HPN provenientes de un SMD⁽⁴⁾ o de mielodisplasia después de HPN.^(4,5)

En el 16,5 al 23 % de los pacientes con SMD se han demostrado poblaciones deficientes de proteínas ancladas al GPI, que es más frecuente en las formas de SMD de riesgo alto o intermedio (AREB y AREB-t) y menos frecuente en las formas de riesgo bajo (AR y ARSR).⁽⁵⁾

Resulta muy difícil distinguir la HPN del síndrome mielodisplástico hipoplástico (SMD-h) en cuanto a características clínicas e histológicas en ausencia de anomalías citogenéticas.⁽⁵⁾ Estos dos síndromes, en los que existe un fallo de médula ósea, poseen características fisiopatológicas comunes:

- 1) La participación de las células activadas en la patogénesis.
- 2) Altas tasas de respuesta a los mismos agentes inmunosupresores.
- 3) El hallazgo de células deficientes de proteínas ancladas al GPI en ambas patologías.

Por lo tanto, es muy importante distinguir “la enfermedad HPN” del “defecto similar a la HPN”, los cuales pueden detectarse en varias enfermedades clonales. Sin embargo, establecer la distinción entre las dos no siempre es fácil. Se ha planteado que el mismo clon puede presentar características de SMD y de HPN, pero no está claro cuál es la anomalía primaria.⁽⁵⁾ Todo lo anteriormente expuesto demuestra la compleja relación entre la HPN, el SMD y la AA, sugiriendo posibles elementos patogénicos comunes.

HPN y leucemias agudas

Las leucemias agudas son enfermedades malignas clonales de la médula ósea, caracterizadas por predominio de blastos, que sustituyen progresivamente el tejido hematopoyético normal, ocasionando un descenso progresivo de las células normales de las tres series hematopoyéticas. Esto conlleva a un síndrome anémico, neutropenia progresiva con infecciones a repetición y trombopenia progresiva con hemorragias. Esta panmielopatía se caracteriza por una mutación de la célula germinal pluripotencial, que se expresa como incapacidad de las células precursoras para madurar, con la consiguiente persistencia de estadios en forma de blastos. Otro conjunto de características clínicas derivan de la infiltración provocada por las células leucémicas en diferentes tejidos. Así podemos encontrar hepatoesplenomegalia, adenopatías, dolor óseo, e infiltración del sistema nervioso central, como los presentaba nuestro paciente, entre otros signos y síntomas asociados, en el cual encontramos un número progresivamente mayor de blastos

en sangre periférica y médula ósea, realizando el diagnóstico de certeza basándonos en la punción medular, en la cual se objetivizó la infiltración por blastos superior al 20 % de la celularidad medular, demostrándose a la vez alteraciones cromosómicas como la translocación que provocó activación de protooncogenes, t (8;21), propia de la leucemia aguda mieloblástica M2, dichos estudios fueron completados en instituciones nacionales.

La transformación leucémica del clon HPN es muy rara, se ha descrito solo en el 4 % de los casos.⁽⁶⁾ La leucemia mieloide aguda (LMA) secundaria a la HPN puede pertenecer a cualquiera de los subtipos FAB.⁽⁶⁾ Se ha observado que los blastos leucémicos de pacientes con HPN carecen de CD55 y CD59 como las células HPN, también se ha comunicado que tienen múltiples mutaciones puntuales en su genoma PIG-A y no portan anomalías cariotípicas asociadas con transformación a una LMA.^(5,6) Todos estos datos sugieren que las células blásticas de la HPN fueron derivadas del clon HPN, sin embargo, el porqué de esta deficiencia en los blastos leucémicos es aún desconocido. Se necesitan nuevos estudios para conocer el verdadero papel del fenotipo HPN en la patogénesis de las leucemias agudas.

HPN y síndromes mieloproliferativos

La asociación entre HPN y los síndromes mieloproliferativos (SMP) es extremadamente rara. Se ha reportado la coexistencia de HPN con mielofibrosis primaria (MP), leucemia mieloide crónica (LMC) y policitemia vera (PV).⁽⁶⁾

En un estudio realizado en pacientes con SMP, usando el tipaje en columna de gel para la detección de poblaciones de glóbulos rojos deficientes de CD55 y/o CD59,⁽⁷⁾ se encontró que la mayor frecuencia de deficiencia simultánea de estas proteínas se observa en pacientes con trombocitemia esencial (TE). Se ha demostrado que el anticuerpo de enlace cruzado con CD59 induce una serie de eventos, incluyendo la activación de la proteína tirosinquinasa, dando lugar a un rápido incremento en la fosforilación de la tirosina de varias proteínas como la P120.⁽⁷⁻⁹⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lee GR, Foerster J, Lukens JN, Paraskevar F, Greer JP, Rodgers GM. Wintrobe Clinical Hematology. British J Haematology. 1999;105(2):572.
2. Góngora-Biachi RA, González-Martínez P. Hemoglobinuria paroxística nocturna: apuntes sobre su historia. Rev Biomed. 1999;10:129-36. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revbio/bio-1999/bio992g.pdf>
3. Kawahara K, Witherspoon RP, Storb R. Marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 1992;39(4):283-8. Citado en PubMed; PMID: 1553957.
4. Ferreras, Rozman. Medicina Interna. 13a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011.
5. Manual Merck. 11a ed. Madrid: Elsevier; 2007.
6. Harrison T L. Manual de Medicina. 16a ed. Madrid: Ed. Mc Graw- Hill; 2005.
7. Cruz M. Tratado de Pediatría. 7a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;

2008.

8. Matarama Peñate M. Medicina Interna. Diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005.

9. Aguilar Pacín N. Manual de terapéutica de Medicina Interna. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.

Recibido: 25 de marzo de 2013.

Aprobado: 16 de abril de 2013.

Ihosvany Ruiz Hernández. Hospital Provincial Clínico Quirúrgico José R. López Tabrane. Santa Rita esq. a San Isidro. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: yhosvanys.mtz@infomed.sld.cu

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ruiz Hernández I, Cano Soler A, Méndez Alonso AY. Transformación leucémica del clon Marchiafava Micheli. Informe de caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2013 May-Jun [citado: fecha de acceso]; 35(3). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol3%202013/tema10.htm>