

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



APLASIA MEDULAR
COMO FORMA DE PRESENTACION DE
HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA EN GUATEMALA

AURA CELESTE MORAN RAMIREZ

GUATEMALA, ABRIL DE 1984.

INDICE

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS

GENERALIDADES

MATERIAL Y METODOS

PRESENTACION DE RESULTADOS

DISCUSION DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna es una anomalía intrínseca adquirida de la médula ósea, que consiste en un incremento en la sensibilidad de los glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos al complemento hemolítico, que se presenta en algunos casos como Aplasia Medular. Razón por la cual se decide hacer este trabajo, que tiene por objeto investigar cuántos pacientes que actualmente están siendo tratados como Aplasia Medular en los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, ésta Aplasia puede ser únicamente la forma de presentación de este problema: Hemoglobinuria Paroxística Nocturna; demostrar la necesidad de realizar los análisis diagnósticos de laboratorio para este padecimiento a todos los pacientes que se presenten como Aplasia Medular y disminuir la mortalidad durante el tratamiento sostenido de estos enfermos.

En este estudio se reportan los resultados obtenidos de los análisis de laboratorio diagnósticos de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: Test Ham, Sucrosa y Hemosiderinuria, en 20 pacientes vivos a la fecha diagnosticados como Aplasia Medular en los departamentos de Medicina Interna de los tres Hospitales. Se efectuó en un período de 4 meses, de Diciembre de 1983 a Marzo de 1984; la búsqueda de los pacientes en los tres hospitales con la ayuda de los hematólogos de cada uno de ellos durante un mes, los exámenes de laboratorio se efectuaron en los siguientes meses en el laboratorio de Hematología del Hospital Roosevelt a donde los pacientes fueron citados telegráficamente.

De 20 pacientes diagnosticados inicialmente como Aplasia Medular fueron diagnosticados como Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

DEFINICION Y ANALISIS

Se estudiaron a todos los pacientes vivos a la fecha diagnosticados en los departamentos de Medicina Interna de los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios e I.G.S.S., como Aplasia Medular en tratamiento para conocer cuantos pacientes padecen realmente de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y en los cuales la Aplasia Medular es solamente su forma de presentación. Para lo cual les efectuê los análisis de laboratorio de Ham, Sucrosa y Hemosiderinuria, diagnòsticos de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, en el laboratorio de Hematología del Hospital Roosevelt, a donde fueron citados telegráficamente en dos ocasiones con espacio de 2 meses y medio, desde Diciembre de 1983 a marzo de 1984 que es el tiempo en el que se efectuó el estudio.

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, fué descrita por Strübing en 1,882, posteriormente en 1,911 por Marchiafava y Nazari, y por Michelli en 1,931.

Es una anomalía primaria de la médula ósea, que afecta los glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos, el sistema pluripotencial hematopoyético, de naturaleza clonal de la célula madre, que consiste en un incremento en la sensibilidad de los glóbulos rojos, plaquetas y leucocitos al complemento hemolítico (24, 33).

No es congénita ni hereditaria, se presenta más en la década de los treinta a los cuarenta años de edad; tanto hombres como mujeres son afectados.

Se ha sugerido la existencia de una proteína estrómicamente anormal, la que hace susceptible a los hematíes cuando se exponen al complemento -trombolina y la properdina, ésta última también relacionada en la lisis de bacterias y virus. Además disminuyendo la integridad de los eritrocitos se encuentra reducida la Acetilcolinesterasa de éstos. (21, 24, 25, 39).

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna puede presentarse como oclusión o displasia de la médula ósea, incluyendo la Aplasia Medular, Anemia Sideroblástica, Mielofibrosis, Hemólisis Intravascular Crónica y puede evolucionar en una Leucemia Aguda. En algunos casos Aplasia Medular ha sido diagnosticada desde inicio en pacientes en quienes después se ha demostrado la presencia de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.

En estudios realizados en otros países, se han encontrado porcentajes del 15 o/o en que los pacientes fueron mal diagnosticados como Aplasia Medular (9, 21, 31).

La severidad de la hemólisis y el grado de hemoglobinuria depende del número de células rojas circulantes y el grado de expresión de la anomalía celular; se presentan tres grados de lesión de la membrana celular, el grado I o tipo I, presenta una sensibilidad similar a la de las células normales. El grado o tipo II es de tres a cinco veces más sensible al efecto lítico por el complemento que las células normales, y las células con tipo III de anomalía son de quince a veinticinco veces más sensibles al efecto lítico que las células normales (12, 21, 29, 31, 39).

En la actualidad se considera que la expresión clínica del padecimiento es variable y con manifestación de otras citopenias (8, 38, 39).

Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, dorsal, musculoesquelético, semejante dolor puede ser asociado con hemólisis intravascular y hemoglobinuria que se presenta más comúnmente por paroxismos nocturnos, la causa de exacerbación nocturna de hemoglobinuria se ha sugerido que es debido al descenso del pH de la sangre, relacionada con acumulación de metabolitos ácidos durante el sueño (6, 9, 32). Puede presentarse isquemia secundaria a una grave trombosis intravascular, la patogénesis de esta última no es conocida aún. Síntomas de anemia, síntomas o signos hemorrágicos, gastrointestinales, infecciones, signos y síntomas neurológicos (23, 31, 38, 39).

Como manifestaciones iniciales de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna se presentan granulocitopenia y trombocitopenia. El curso clínico es variable, amenazando la vida dependiendo de la progresión de la anomalía de la médula ósea o de la trombosis venosa. Un gran número de pacientes viven por largos años.

La aparición de esplenomegalia con Aplasia Medular es frecuentemente una guía de la naturaleza de la enfermedad; los pacientes pueden presentarse pálidos o con una coloración bronceada de la piel, el exámen físico otra manera no es revelador.

La trombosis de las venas Hepáticas, Portal, Esplénica y Cerebral son las causas comunes de muerte en la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (9, 21, 38, 39).

Para diagnosticar esta enfermedad se efectúan análisis de laboratorio dignos en plasma, sangre, médula ósea, orina, estudios citogenéticos y t serológicos específicos (23, 24, 33).

Las pruebas específicas de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna son las de Ham, Inulina, Sucrosa, realizadas en sangre. Además otras no específicas como Hemosiderinuria, relación entre Transaminasas Glutámico-Oxalacética/Pirúvica, Médula ósea, test de Trombina y citologías hemáticas (18, 21, 24, 38, 39).

Para la realización del test de Ham se debe defibrinar 10cc. de suero del paciente en un frasco de Erlenmeyer que contenga diez pelotitas de vidrio de 3 a 4 milímetros de diámetro, se rota suavemente, hasta que el ruido de las pelotitas deje de ser audible, se decanta la sangre y se separan las células del suero por centrifugación a 2,000 R.P.M.; se lavan las células con una cantidad igual de solución salina, cada vez. Se prepara una suspensión de células lavadas del paciente al 50 o/o con solución salina, al llegar a finalizar el diagnóstico se confirma y se caracteriza porque los hematíes del enfermo sufren hemólisis en un suero normal acidificado a 37° C.

La hemólisis que ocurre por el test de sucrosa, es mayor que la que ocurre en la prueba de hemólisis ácida; la hemólisis de esta prueba, sólo se presenta en pacientes con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, ya que no ocurre ningún otro defecto hematológico distinto a esta. En esta prueba no se puede emplear Heparina para obtener la muestra, ni se debe usar dextrana al 5 o/o para efectuarla. El mecanismo de esta hemólisis no se ha establecido; se ha relacionado con el hecho de que los eritrocitos de los enfermos con Hemoglobinuria Paroxística Nocturna y las células sanas al ser incubadas con suero diluído en soluciones de sacarosa, se cargan con componentes del complemento. (9, 39).

En la orina cuando hay un incremento de la destrucción sanguínea, presenta un aumento de la cantidad de urobilinógeno, en adición, la hemólisis intravascular a depleción de haptoglobina sérica, resulta en una presencia segura y continua de hemoglobina en el filtrado glomerular del riñón; gran parte de la hemoglobina es reabsorbida por las células de los túbulos contorneados distales, y al descamarse éstas, aparecen en la orina conteniendo gran cantidad de gránulos féreos en su interior, como hemosiderinuros los cuales pueden ser detectados y cuantificados. Además puede ser detectada por medio de un test cualitativo, basado en la reacción de Azul de Prussian. El hierro urinario puede ser detectado espectofotométricamente después de la digestión húmeda de una cantidad de espécimen de orina.

El valor normal de la excreción férrea urinaria es de menos de 0.1 mg/día; si es mayor, expresa hemólisis intravascular.

Entre otras pruebas como el test de Crosby o de trombina, la hemólisis se sugiere puede ser producida por la adición de preparación de Trombina cruda de bovino, debido a que su anticuerpo heterófilo, promueve la fijación del complemento.

En el exámen de médula ósea, se puede encontrar hiperplasia o hipoplasia, el 50 o/o de las células nucleadas pueden ser normoblastos, ocasionalmente se encuentran cambios megaloblásticos (38, 39).

En los estudios citogenéticos de la médula ósea se pueden detectar anomalías del cromosoma Y, Trisomía 9; ninguna de estas anomalías puede ser considerada como diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (32).

El test de anticuerpos hemolíticos, generalmente utiliza crioaglutinina anti-I, y la necesidad de anticuerpos semejantes, constituye su mayor ventaja (38, 39).

En el exámen de sangre se encuentra anemia, trombocitopenia, leucopenia. Algunos autores sugieren que cuando la relación TGO/TGP (Transaminasa Glutámica Oxalacética/Pirúvica) es mayor de tres (3), es sugestivo de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (21).

Para el tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna se ha empleado esteroides adrenales, andrógenos; transfusiones sanguíneas, en las cuales los glóbulos rojos antes de transfundirse deben ser lavados con solución salina para no precipitar la hemólisis por el complemento. Además se han usado los anticoagulantes, y otros en los cuales no se han obtenido buenos resultados, trasplante de médula ósea, terapia con hierro, en ésta última cuando se usa pueden aparecer células sensibles y precipitar la hemólisis. Idealmente no debe usarse Heparina, ya que ésta activa el complemento y produce hemólisis (14, 16, 39).

Se citaron a todos los pacientes diagnosticados en los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios e I.G.S.S., como Aplasia Medular, por medio de telegramas, al laboratorio de Hematología del hospital Roosevelt para realizarles las pruebas séricas de test de Ham y Sucrosa, y Hemosiderinuria durante los meses de noviembre de 1,983 a marzo de 1,984, para poder establecer la frecuencia de presentación de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna como Aplasia Medular por método estadístico y conocer con qué frecuencia han sido tratados equivocadamente.

Se utilizó un mes para citar a los pacientes y tres meses transcurrieron para efectuar las respectivas pruebas a cada uno de ellos, haciendo un total de 20; en cada análisis sanguíneo se utilizó un testigo del mismo grupo ABO y las pruebas se realizaron en 2 ocasiones con intervalo de 2 meses y más entre cada una.

Las pruebas de laboratorio se efectuaron de la siguiente forma:

1. Test de Ham:

Material Biológico:

- 1) Suspensión de eritrocitos del paciente al 50 o/o en solución salina isotónica.
- 2) Suspensión de eritrocitos al 50 o/o en solución salina isotónica del testigo normal del mismo grupo ABO.
- 3) Suero fresco de una sangre del mismo grupo que las anteriores.
- 4) Los eritrocitos tanto del paciente como del testigo se obtuvieron de sangre venosa y fueron lavados tres veces con solución salina isotónica antes de preparar las suspensiones.

Solución de Cloruro de sodio al 85 o/o.

Solución de ácido Clorhídrico al 0.2. N.

Técnica:

- 1) Se colocó una gradilla y en ella cuatro tubos de 10 x 75 mm. numerados del 1 al 4
- 2) Se pipeteó en cada tubo un ml. de suero humano fresco.
- 3) Se inactivó el tubo No. 4 en baño de María a 75^o C X 15 minutos.
- 4) Se pipeteó en los tubos 1,2 y 4: 0.1 ml. de solución de ácido clorhídrico; se mezcló.
- 5) Se agregó al tubo No. 1: 0.1 ml. de la suspensión eritrocítica del tubo go; se agitó.
- 6) Se agregó a los tubos No. 2, 3, 4 : 0.1 ml. de la suspensión de eritrocitos del paciente; se agitó.
- 7) Se incubaron los 4 tubos en baño de María a 37^o C durante una hora.
- 8) Se centrifugó a 2,000 R.P.M.
- 9) Se visualizó el sobrenadante observando hemólisis del tubo No.2 (que contiene eritrocitos del paciente con suero acidificado pero no inactivado), fué apreciablemente mayor que la de cualquiera de los otros tubos (11).

Para la investigación de Hemosiderinuria:

Se centrifugó la orina, y con el sedimento se practicó una extensión porta objetos. Una vez que estuvo seco, se fijó hundiéndolo en Metanol por 20 minutos y después se tiñó con la tinción de Azul de Prusia; la hemosiderinuria presente apareció en forma de gránulos aislados o en grupos, que son de color azul y que tienen un tamaño de 1 a 3 micras. (11).

Para el test de Sucrosa o prueba del Agua Azucarada:

Una cucharada rasa de azúcar granulada (sacarosa) se disolvió en 10 cc. de agua destilada o bien de 9 a 10 cc. de azúcar seco; se disolvió así mismo en 100 cc de agua destilada. El pH de agua azucarada de preparación reciente fué alrededor de 7.4 a esto se le añadió un volúmen de sangre ente oxalatada, citratada o defibrinada a 9 volúmenes de solución de azúcar. La muestra se incubó a 37°C por 30 minutos y se centrifugó la porción flotante la que se observó respecto a una hemólisis (11).

Se les efectuó conteo de reticulositos a todos los pacientes.

Además de lo anteriormente especificado para efectuar las pruebas en el laboratorio a los pacientes con diagnóstico de Aplasia Medular, se utilizó un microscopio de luz, una balanza en gramos, para pesar la sacarosa; gerinaguas, para obtener las muestras sanguíneas de pacientes y testigos del mismo grupo ABO.

CUADRO No. 1

PRUEBAS DIAGNOSTICAS DE HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA A TODOS LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COMO ANEMIA MEDULAR CON TESTIGOS NORMALES DEL MISMO GRUPO B, EN LOS HOSPITALES ROOSEVELT, GENERAL SAN JUAN DE LOS RIOS E I.G.S.S. GUATEMALA, MARZO DE 1,984. HOSPITAL ROOSEVELT.

Pacientes No.	Test de Ham Pruebas		Test de Sucrosa Pruebas		Hemosiderinuria Pruebas		Reticulositos o/o
	1a.	2a.	1a	2a.	1a.	2a.	
	1	+	+	-	-	-	
2	-	-	-	-	-	-	1
3	-	-	-	-	-	-	1
4	-	-	-	-	-	-	3.3
5	-	-	-	-	-	-	1
6	-	-	-	-	-	-	0.6
7	-	-	+	+	-	-	0.2
8	-	-	+	+	-	-	0.3
9	-	-	-	-	-	-	2.7
10	-	-	-	-	-	-	1
11	-	-	-	-	-	-	0.4
12	-	-	-	-	-	-	1
13	-	-	-	-	-	-	0.7
14	-	-	-	-	-	-	1
15	+	+	+	+	-	-	1
16	-	-	-	-	-	-	0.2
17	-	-	-	-	-	-	0.5
18	-	-	-	-	-	-	0.9
19	-	-	-	-	-	-	1.4
20	-	-	-	-	-	-	0.5

Se observa en el cuadro anterior que únicamente los pacientes a quienes les corresponden los números 1 y 15 presentan el test de Ham positivo y que los pacientes 7, 8 y 15 presentan Sucrosa positiva.

CUADRO No. 2

HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA NOCTURNA EN LOS HOSPITALS ROOSEVELT, GENERAL SAN JUAN DE DIOS E I.G.S.S. CON RELACION AL SEXO. HOSPITAL ROOSEVELT, GUATEMALA, MARZO DE 1984.

SEXO	TEST POSITIVOS	TEST NEGATIVOS	TOTAL
M	2	10	12
F	2	6	8
TOTAL	4	16	20

M = Masculino

F = Femenino

En el cuadro No. 2 se observa que de los 20 pacientes estudiados con diagnóstico inicial de Aplasia Medular, solamente 4 fueron diagnosticados como Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, de los cuales 2 son de sexo masculino y 2 de sexo femenino. Con relación a la edad de los pacientes investigados éstas oscilaron entre 10 y 71 años y la positividad de las pruebas diagnósticas de Hemoglobinuria paroxística Nocturna se presentó en los pacientes No. 1, 7, 8 y 15 con edades de 16, 37, 19, y 46 años respectivamente según el cuadro No. 1

Del 20 o/o de los pacientes investigados con pruebas diagnosticas de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, 2(10 o/o) presentaron Sucrosa positiva en dos ocasiones, no así el test de Ham ni Hemosiderinuria, lo cual puede ser debido a que el test de Sucrosa es más específico para las células con anormalidad tipo III, y produce hemólisis *in vitro* a través de la vía clásica del complemento, en contraste con la prueba de Ham que produce hemólisis *in vitro* siguiendo la vía alterna del complemento y obteniendo la lisis de las células tipo I y II, con lo que la expresión negativa de las pruebas de hemólisis *in vitro* reportadas, expresan que este sistema *in vitro* no activó la cantidad suficiente de complemento capaz de ocasionar hemólisis. Lo que indica que los pacientes investigados con números 7 y 8, tienen más células tipo III, ya que el test de Sucrosa produce una lisis nula en las células tipo II (21).

El otro 10 o/o de los pacientes diagnosticados, como Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, 2 tuvieron el test de Ham positivo y uno de ellos, el test de Sucrosa positivo. En éste último es posible que existan células con anormalidades tipo I, II y III, por tener las dos pruebas positivas.

Aunque en ninguno de los pacientes se obtuvo Hemosiderinuria, se establece que la enfermedad es de poca actividad hemolítica ya que la Hemosiderinuria es negativa, y cuando así se presenta no excluye el diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (21).

Las pruebas fueron realizadas en dos ocasiones con intervalo de dos meses y medio, lo que establece la veracidad de la primera prueba, y se comprobó que no hubo cambio en el tipo de celularidad (21).

En ningún caso se encontró un grado mayor de la enfermedad, solamente poca actividad hemolítica, verificandose al no encontrar hemosideri-

CONCLUSIONES

- I. *De todos los pacientes estudiados, cuyo diagnóstico inicial fué Aplasia Medular en los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios, e I.G.S.S., el 20 o/o tienen Hemoglobinuria Paroxística Nocturna de poca actividad hemolítica.*
- II. *La razón por la cual en un paciente fué positiva solo la prueba de Ham y en 2 pacientes el test de Sucrosa, fué debido a la sensibilidad de su tipo celular.*
- III. *No se puede concluir con respecto a sexo y edad en el padecimiento de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna debido al tamaño de la muestra.*

RECOMENDACIONES

- I. *A todo paciente que se le haga diagnóstico de Anemia Aplástica, debe realizársele los análisis de laboratorio de Ham, Sucrosa y Hemosiderinuria para descartar Hemoglobinuria Paroxística Nocturna.*

- II. *En caso de diagnosticar por primera vez Anemia Aplástica a los pacientes, deben repetirse los análisis diagnósticos de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna en forma periódica durante el primer año, debido a que en otros estudios la positividad no siempre se presenta en el primer análisis de laboratorio.*

RESUMEN

Se presentan los resultados de las pruebas de Ham, Sucrosa y Hemosiderinuria de todos los pacientes diagnosticados inicialmente como Aplasia Medular en los hospitales Roosevelt, General San Juan de Dios é I.G.S.S. de la ciudad de Guatemala, en los departamentos de Medicina Interna, siendo estos en un total de 20 vivos a la fecha, comprendidos en edades de 1 a 71 años, de los cuales 4 correspondiendo a un 20 o/o presentaron el diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: uno de ellos tuvo la prueba de Ham positiva solamente, dos solo la prueba de Sucrosa y uno, positivas las dos pruebas, ninguno presentó Hemosiderinuria, lo que indica que 20 o/o de los pacientes estudiados padece de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna de poca actividad hemolítica. No se pudo concluir con respecto al sexo y edad en el padecimiento debido al tamaño de la muestra.

1. Brubaker L., et al. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blodd 1977 Oct (4):657-62
2. Brulaker L. H., et al. A potential screening test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Eng J Med 1973 Sep 10; 288(9):1059
3. Cartwright G. E., et al. Diagnostic laboratory hematology. 2nd.ed. New York, Grune & Stratton, 1958 462p. (pp. 250-54)
4. Chua C., et al. Inhibitors of complement derived from erythrocyte membrane in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1980 May 55(5):772-6
5. Cines D., et al. Heparin-associated thrombocytopenia. N Eng Med 1980 Aug 19 303(2):788-95
6. Clark D., et al. The kidneys in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1981 Jan 57(1):83-9
7. Conn F. H. Current therapy; hemolytic anemia-noninfective. 9th.ed. Philadelphia, Saunders, 1981. 1055p (261-263)
8. Conrad M. E., et al. The aplastic anemia paroxysmal. Am J Hematol 1979 Dec 7(1):61-7
9. Cooper R. A., H. F. Bunn. Hemolytic anemias. In: Isselbacher K., et al. Harrison's principles of internal medicine. 9th.ed. New York, McGraw-Hill, 1981 (1533-1545)
10. Cowall D., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating as erythroleukemia. Cancer 1979 May 43(5):1914-1916
11. Dacie J. V., et al. Practical hematology. 3rd.ed. London, Churchill, 1963 840p. (pp.135-147)
12. Dessypris E. N., et al. Increased sensitivity to complement of erythroid and myeloid progenitors in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Eng J Med 1979 Sep 22 300(12):690-2

13. Escove N., et al. Colony formation by normal and leukemia human marrow cells in culture effect of conditioned medium from human leucocytes. Blood 1971 May 37(2):1-5
14. Freeman F. A., et al. Paroxysmical nocturnal hemoglobinuria and marrow failure treated by infusion of marrow from an identical twin. Ann Int Med 1976 May 84(6):692-5
15. Gockerman J., et al. Renal proximal tubular dysfunction an paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Arch Intern Med 1977 Jan 62(1):125-9
16. Goodman L. S., A. Gilman., et al. Drogas anticoagulantes. En su: Bases farmacológicas de la terapeutica. 5.ed. México, Interamericana, 1975. pp. 1138-1145
17. Hartmann J., et al. The sugar water test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Eng J Med 1966 Ap 275(7):155-7
18. Hartmann R., et al. Diagnostic specificity of sucrosa hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1970 Jun; 35(4):462-75
19. Hershko C., et al. Cure of aplastic anemia in paroxysmical nocturnal hemoglobinuria by marrow transfusion from identical twin: failure of peripheral-leucocyte transfusion to correct marrow aplasia. Lancet 1979 May 5; 1(8123):945-7
20. Hirsch M., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - termination in acute myelomonocytic leukemia and reappearance after leukemia remission. Arch Intern Med 1981 Mar 141(4):525-7
21. Jornada Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, 21a., Acapulco, 1980. Hemoglobinuria paroxística nocturna, diagnóstico y experiencia de 30 años en el Instituto Nacional de la Nutrición. 30 y 31 de Oct y lo de Nov 1980 (s.l s.d.a.) 1980 26p.
22. Krause. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and acute non-lymphocytic leukemia. A repor of three cases exhibiting different cytologic types. Cancer 1983 Ju

23. Krupp M. A., M. J. Chatton. Blood. In: Diagnosis & treatment 17th.ed. California, Lange, 1982. pp. 295-297.
24. Lumen J., et al. Complement sensitivity of marrow cells. Blood 1980 May 55(1):1040-6
25. Oni S., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria evidence for monoclonal origin dor anormal red cells. Blood 1970 Jun 35(2):145-52
26. Riley A., et al. Renal proximal tubular dysfunction an paroxysmal nocturnal. Am J Med 1977 Jan, 62(1):125-9
27. Robbins S. L. Sangre y médula ósea. En su: Patología estructural y funcional. 8.ed. Mexico, Interamericana, 1974, pp.690-93.
28. Rosen. Treatment of paroxysmical nocturnal hemoglobinuria. Blood 1982 Jul 60(1):20-23
29. Roualt T., et al. Differences in the terminal teeps of complement lysis of normal and paroxysmical nocturnal hemoglobinuria. Blood 1978 Feb 51(2):325-30
30. Salguero C. Hemoglobinuria paroxística nocturna; ler caso diagnosticado y comprobado y un caso sospecho so no comprobado en Guatemala, Hospital Roosevelt (Médico y Cirujano). Universidad de San Carlos Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981 29p.
31. Schreiber A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria revisited. N Eng of Med 1983 Sep 22 309(12):723-5
32. Sodeman W. A., JR. y W. A. Sodeman. Transtornos hematológicos. En su: Fisiopatología clínica 5.ed. México, Interamericana, 1978. pp.487-628.
33. Stern M., et al. Two population of granulocytes in paroxysmical nocturnal hemoglobinuria. Blood 1979 May 53(5):928-34
34. Storb R. T., et al. Aplastic anemia treated by allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1976 Jun 48(1):217-21

Funen J., et al. Complement sensitivity of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria bone marrow cells. Blood 1980 Jun 55(6):1040-6

Van V., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the myeloproliferative syndrome. N Eng J Med 1996 Jun 96(6):792

Vaughan V. C., R. J. McKay, et al. Diseases of the blood. In: Textbook of pediatrics. 11th.ed. Philadelphia, Saunders. 1982. pp. 1381-83

William J. W., et al. Sequence of coagulation reactions. In: Hematology. 2nd.ed. New York, McGraw-Hill pp. 930-60

Wintrobe M., G. R. Lee, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Clinical hematology. 8th.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1981 pp. 978-987.

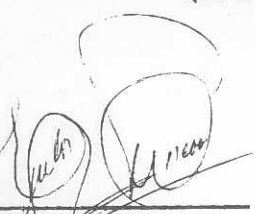
pp 13
Guerrero

Universidad de San Carlos de Guatemala
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

OPCA - UNIDAD DE DOCUMENTACION

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

CONFORME:



Dr. CARLOS RAFAEL MOSCOSO ZALDAÑO
ASESOR.
Colegiado Activo No. 1981.-

SATISFECHO:



Dr. EDGAR FERNANDO HERNÁNDEZ
REVISOR.

Dr. EDGAR FERNANDO HERNÁNDEZ
REVISOR
Médico y Cirujano


APROBADO:



DIRECTOR DEL CICS



IMPRIMASE:



Dr. Mario René Moreno Cambaro
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 8 de mayo de