

LAS ANEMIAS HEMOLITICAS AUTO-INMUNES IDIOPATICAS

Revisión del cuadro clínico y presentación de seis casos

Dr. FRANK WEILBAUER

Facultad de Medicina, Universidad Central y Hospital Militar, Quito

Durante los últimos años ha surgido un interés especial por las llamadas enfermedades auto-inmunes, en las que aparecen anticuerpos específicamente dirigidos contra los antígenos de ciertas estructuras orgánicas. La lista de las afecciones reconocidas como tales, como la enfermedad de Hashimoto, o en las que existen razones fundadas para sospechar de esta etiología, como la colitis ulcerosa, va extendiéndose día a día. El ejemplo clásico lo constituyen ciertos tipos de anemias hemolíticas que ya fueron diferenciadas de las congénitas hace más de 50 años (Hayem 1889, Widal y col. 1908-09) y que constituyen el objeto del presente trabajo. La base de los estudios modernos referentes a este tema, la encontramos en los estudios de Dameshek y Schwartz, publicados en 1938, en los que se demostró la presencia de hemolisinas circulantes. Sin embargo, no se dispuso de la prueba de laboratorio, fundamental para estos casos, hasta 1945, año en el que Coombs, Mourant y Race introdujeron la prueba de la antiglobu-

lina, que hasta hoy constituye el método más usual para la detección de anticuerpos que recubren a glóbulos rojos. Desde entonces, la evolución ha sido continua y rápida, aunque todavía quedan muchas preguntas por contestar, especialmente el por qué de la formación de anticuerpos.

Cuando un paciente fabrica anticuerpos que acortan la supervivencia de sus propios eritrocitos, se habla de anemia hemolítica auto-inmune (AHAI). Se trata, por tanto, de la presencia de auto-anticuerpos, a diferencia de los iso-anticuerpos, como son los anti-A y anti-B por ejemplo, que no afectan a los propios glóbulos rojos. El suero anti-globulina de Coombs, demuestra la presencia de estos anticuerpos, al producir la aglutinación de los glóbulos rojos afectados, a cuya superficie se ha adherido al anticuerpo. De allí que se haya propuesto también la denominación de "anemias anti-globulina positivas" (1).

En general, las AHAI son secundarias o sintomáticas, cuando ocurren en

el transcurso de un linfoma, una leucemia, una enfermedad del colágeno, u otras enfermedades "proliferativas", o aún a consecuencia de una enfermedad viral. Se denominan esenciales o idiopáticas cuando aparecen en pleno estado de salud. Los auto-anticuerpos eritrocitarios, se presentan con alguna frecuencia en la evolución de enfermedades caracterizadas por la producción aumentada o anormal de globulinas, usualmente de alto peso molecular. Un esquema de esta clasificación se presenta en el cuadro N° 1.

Poco se puede decir en cuanto a la etiología de las AHAI "idiopáticas". Podemos rechazar la hipótesis de que la causa resida en una alteración de la membrana eritrocitaria, con cambios antigénicos secundarios. La segunda posibilidad, mucho más probable por cierto, es que la alteración primaria

asiente en el aparato linfático o retículo-endotelial, pues salta a la vista la similitud clínica y serológica de las AHAI secundarias a linfomas y enfermedades similares, con las primarias o idiopáticas. Aceptaríamos entonces, que se trata de la fabricación de anticuerpos anormales, ya sea por una mutación (¿ocasionada por una infección a virus?) o por la proliferación de grupos celulares "prohibidos", en el sentido de Burnet (2). Según una hipótesis reciente (6) la causa del trastorno hemolítico, sea o no auto-inmune, residiría en la activación de la fosfatidasa A plasmática causada por la aglutinación de eritrocitos, la cual transformaría a ciertos fosfátidos del estroma de los glóbulos rojos en lisofosfátidos, de gran poder hemolítico.

Los auto-anticuerpos eritrocitarios poseen la característica de ser más efi-

CUADRO N° 1

UNA CLASIFICACION DE LAS ANEMIAS HEMOLITICAS AUTOINMUNES
MODIFICADA DE DACIE, Am J Med. 1955

TIPOS CLINICOS	ETIOLOGIA	SEROLOGIA (TIPO DE ANTICUERPO)
<u>PRIMARIAS</u> (IDIOPATICAS) TRANSITORIA CRONICA	DESCONOCIDA	MAYORIA TERMOANTICUERPOS MINORIA CRIOANTICUERPOS
<u>SECUNDARIAS</u> (SINTOMATICAS) TRANSITORIAS CRONICAS	NEUMONIA A VIRUS (AGENTE DE EATON) OTROS VIRUS ASOCIADA A LEUCEMIA LINFATICA CRONICA RETICULOSARCOMA LED Y OTROS SIFILIS (ALGUNOS CASOS DE HEMOGLOBINURIA PAROXISTICA POR FRIO)	CRIO-ANTICUERPOS CRIO O TERMO (?) ANTICUERPOS TERMO (MAYORIA) CRIO (MINORIA) CRIO-ANTICUERPOS

caces a determinada temperatura. De esta manera, se dividen en dos grupos: los termo-anticuerpos, o anticuerpos calientes, cuya temperatura óptima es de 77 grados, y los crio-anticuerpos, o anticuerpos fríos, con un óptimo de 4 a 20 grados. Su diferenciación es de interés clínico, ya que producen manifestaciones algo diversas. Los termo-anticuerpos han sido hallados con mayor frecuencia (3) Son llamados "incompletos", es decir que requieren de la presencia de ciertas proteínas para producir aglutinación. La gran mayoría son gama globulinas, detectables fácilmente por el suero de Coombs, del tipo gama 2, con una constante de sedimentación de 7 S (6)

Los crio-anticuerpos tienen mayor actividad por debajo de los 37 grados. Se acostumbra realizar su titulación por lo menos a dos temperaturas, usualmente a 4 y 20 grados, pero en la mayoría de casos es más intensa la aglutinación a 4 grados. Muchos de estos anticuerpos no son gama-globulinas, por lo que se requiere de un suero anti-globulina de "amplio-espectro" para detectarlos. Frecuentemente tienen un efecto hemolítico, y son capaces de producir aglutinación en medio de solución salina, por lo que se les ha llamado anticuerpos "completos". Las crio-aglutininas parecen ser macro-globulinas de tipo gama 1, con una constante de sedimentación de 19 S (4,6). Los títulos bajos probablemente no tienen significado clínico, pues aún en individuos normales se puede ocasionalmente obtener una aglutinación con suero diluido 1:64. En pacientes con AHAI se han publicado títulos de hasta

1:1.000.000. Estas concentraciones altas de crio-aglutininas se han observado principalmente en casos idiopáticos y en los causados por neumonía a virus. Es interesante que los termo-anticuerpos rara vez llegan a títulos de 1:1.000, y la mayoría están por debajo de 1:256. Una discusión completa de los aspectos serológicos de estas enfermedades se encuentra en la obra de Dacie (5).

La detección de ciertos anticuerpos puede facilitarse con los métodos que utilizan eritrocitos tratados con enzimas proteolíticas, como son la papaína, la ficina, la tripsina y la bromelina (7). La aglutinación de los glóbulos rojos así tratados es más rápida, intensa y permanente, que con el Coombs, por lo que se podrán demostrar anticuerpos en algunos casos con Coombs dudoso o negativo. Un inconveniente es el aumento del número de falsos positivos, por la mayor sensibilidad de la prueba.

Las manifestaciones clínicas. El cuadro clínico depende, hasta cierto punto, del tipo de anticuerpo que se forme, es decir de su óptimo de temperatura. Así tenemos, a) termo-anticuerpos: la enfermedad es muy variable en cuanto a su severidad y duración, pero con alguna frecuencia se observan casos graves, con una mortalidad alta, aún acompañados de hemoglobinuria. Los casos infantiles usualmente son muy severos. La enfermedad puede evolucionar en forma intermitente, con accesos periódicos de hemólisis. Los signos físicos son palidez, ictericia variable acolúrica, casi siempre una moderada esplenogemalia y a veces una ligera hepatomegalia. La mayoría de estos pacientes dan la impresión de estar

gravemente enfermos. La hemoglobina inicial es bastante baja en la mayoría (3 a 5 gm. por 100 ml). Se encuentra tendencia a la macrocitosis (por el aumento del número de reticulocitos), anisocitosis y un grado variable de esferocitosis. Los reticulocitos pueden llegar hasta el 50% y hay presencia de eritroblastos. Hay tendencia a la leucopenia en los casos crónicos y a la leucocitosis en los agudos (un conteo de 103.000 fue reportado en un niño de 5 ½ años). La fragilidad osmótica está algo elevada, dependiendo del número de esferocitos que existan en la sangre. Puede haber lugar a confusión con la esferocitosis hereditaria, pero en esta enfermedad la prueba de Coombs es negativa, no se puede comprobar la presencia de anticuerpos y usualmente se encuentra una historia familiar sospechosa de una enfermedad hereditaria.

b) Crio-anticuerpos: su mayor incidencia es sobre los 40 años. La enfermedad es de comienzo insidioso y de curso crónico, sin mayores variaciones. A veces se ve un aumento progresivo del proceso hemolítico, y en raras ocasiones se han registrado curaciones espontáneas. Generalmente estos pacientes se vuelven más anémicos en temporadas frías y muchos de ellos presentan síndrome de Raynaud, provocado generalmente por la exposición al frío, lo cual en ciertos casos también provoca cianosis distal y aún necrosis (en cuyo caso debe hacerse el diagnóstico diferencial con una crioglobulinemia). La enfermedad por crio-anticuerpos muchas veces evoluciona en una forma tan atípica que puede pasar

algún tiempo hasta que se ponga el diagnóstico correcto. Los signos físicos son inconstantes, sólo la minoría de los pacientes presentan esplenomegalia. El examen de laboratorio demuestra una anemia moderada, con menos alteraciones morfológicas que en el grupo anterior. Los reticulocitos están elevados, en uno de nuestros casos llegaron al 40½. La leucopenia predomina algo sobre la leucocitosis, pero en la mayoría de los casos descritos, el número de leucocitos está dentro de límites normales. La fragilidad osmótica de los glóbulos rojos es normal, con algunas excepciones. Un fenómeno muy característico, que se observa aun a simple vista, es la auto-aglutinación de los eritrocitos al enfriarse la sangre. Este fenómeno dificulta la realización de buenos extendidos y, característicamente, es reversible al calentarse la sangre a 37 grados. La auto-aglutinación no debe ser confundida con la formación de "pilas de monedas" que se presenta en las hiperglobulinemias, en el mieloma múltiple por ejemplo. Las reacciones serológicas para la sífilis pueden ser positivas en las AHAI, sin que existan antecedentes de esta enfermedad. En algunos casos se encuentra, en la electroforesis, un aumento considerable de una fracción globulínica, con mayor frecuencia de la gama-globulina.

La asociación de AHAI con trombocitopenia no es rara. En algunas series de casos llega hasta el 13%, con mal pronóstico y poca respuesta a la esplenectomía.

El estudio medular revela una hiperplasia eritroide.

La enfermedad por termo-anticuer-

pos produce una mortalidad aproximada del 50%, mientras que la producida por crio-anticuerpos es menor.

CASUISTICA METODOS DE ESTUDIO

Para los exámenes hematológicos de rutina, así como para las pruebas presuntivas y definitivas de anticuerpos, se siguieron las técnicas descritas por Cartwright (8). Para la prueba de Coombs se utilizó el suero anti-humano Ortho, que es una combinación de suero anti gama y anti no-gama globulina. El resultado se expresó en cruces, sobre un máximo de +++++. Las pruebas de supervivencia eritrocitaria fueron realizadas con Cromo radioactivo en el Departamento de Radioisótopos del Hospital Eugenio Espejo.

Caso Nº 1, L. U., mujer soltera de 28 años de edad, que trabaja en un salón de belleza. Fue admitida a una clínica en Mayo de 1963 por anemia progresiva desde hace 2½ meses, acompañada de esplenomegalia, que no cedió con la administración de transfusiones y medicamentos "antianémicos". Desde hace 6 años había sufrido de artralgias de las pequeñas articulaciones, diagnosticándose una artritis reumatoidea. En forma intermitente, había recibido cloroquina y pequeñas dosis de corticosteroides. Diez meses antes de su hospitalización actual, había sido sometida a una intervención quirúrgica por quiste de ovario.

El examen físico demostró una mujer joven, bien desarrollada, con signos de profunda anemia y color amarillento

de la piel. El bazo fue palpado a 6 cm. del reborde costal.

El examen hematológico inicial dio los siguientes resultados: hemoglobina 2,8 gm. por 100 ml, hematocrito 11%, reticulocitos 26%, plasma ictérico; prueba de Coombs directa +++/++++; prueba de aglutinación en polivinilpirrolidón positiva; crio-aglutinación intensamente positiva, pero ausencia de aglutinación o hemólisis a 37 grados o en suero acidificado; prueba de células L. E.: negativa; leucocitos 2.200, con fórmula normal; plaquetas normales. La titulación de crio-aglutininas, realizada después de un mes de tratamiento, cuando las condiciones clínicas habían mejorado notablemente, dieron una positividad de 1:412 a 4 grados y de 1:16 a 20 grados.

El tratamiento fue iniciado con 16 tabletas diarias de betametasona, con resultado muy satisfactorio. En dos semanas la hemoglobina estuvo en 10,5 gr. por 100 ml. y los reticulocitos habían bajado a 11%. El bazo dejó de ser palpable a las tres semanas. La dosis del corticoesteroide fue reducida progresivamente, llegándose en tres semanas a 3 tabletas diarias. La evolución posterior está indicada gráficamente en el cuadro Nº 4. Durante el tiempo de observación posterior, mayor de dos años, el proceso hemolítico siguió un curso bastante constante, con algunas exacerbaciones. Usualmente, una a tres tabletas del corticoesteroide fueron suficientes para mantener una hemoglobina entre 10 y 12,7 gm. con reticulocitos entre 2 y 3%. La prueba de Coombs siempre fue positiva, y las crio-aglutininas volvieron a encontrar-

se posteriormente, al título de 1:625. La leucopenia inicial se normalizó en el transcurso del primer mes, y no volvió a presentarse posteriormente, aún en los períodos de recidiva. Las recidivas siempre estaban acompañadas de esplenomegalia variable, llegando —como máximo— a 8 cm. por debajo del reborde costal.

A mediados de 1965 se encontró una serología luética intensamente positiva, con una prueba de inmovilización del treponema, negativa. Simultáneamente se comprobó la presencia de crio-globulinas (6 mg. por 100 mil de suero). La prueba del Latex fue negativa, así como una nueva prueba de fenómeno L. E. En esa época se realizó la primera medición de la supervivencia eritrocitaria con Cr^{51} , con un resultado de 18 días (normal 26 a 29 días). Las captaciones hepática y esplénica fueron muy similares, por lo que no se consideró indicada la esplenectomía. Tres meses más tarde estas investigaciones fueron repetidas durante un período de hemólisis algo mayor, indicada por una reticulocitosis del 10%. El $T_{1/2} Cr^{51}$ fue entonces de 16 días, y la captación esplénica de Cromo demostró ser considerablemente más alta que la hepática (4.000 vs. 1.350 cpm al 6º día). Se consideró que esto justificaba una esplenectomía, y fue realizada en Agosto de 1965, extirpándose un bazo de 310 gm. Simultáneamente se suspendieron los corticoesteroides, tras repetidas administraciones de ACTH. El efecto fue excelente: en los dos meses siguientes la hemoglobina subió a valores normales, los reticulocitos bajaron a 1,4% y la prueba de Coombs se negativizó por

primera vez. Desde entonces la paciente se mantiene asintomática, sin medicación.

Caso N° 2, B. I. mujer casada de 46 años de edad, fue vista por nosotros por primera vez a comienzos de 1962. Había tenido artralgias de rodillas desde hace 2 años, por lo cual recibió fenilbutazona, prednisona y un corticoesteroide local, en algunas ocasiones. Hace dos a tres meses se había constatado la presencia de anemia, con una supervivencia eritrocitaria con Cr^{51} de 15 días. Había recibido tres pintas de sangre. Los controles hematológicos posteriores demostraron hemoglobinas de 9,5 a 12,5 gm. por 100 ml, acompañadas de una leucopenia que fluctuaba entre 1.500 y 3.500 leucocitos por mm^3 . Cuando fue examinada por nosotros se quejaba de un moderado decaimiento y leves dolores poliarticulares. Se constató palidez, pero no se encontró esplenomegalia.

El estudio hematológico reveló una hemoglobina de 11,6 gm.%, hematocrito de 37%, eritrocitos 3,87 millones, volumen corpuscular medio de 97 micras cúbicas; sedimentación 39 mm; leucocitos 2.800 con cayados 5, segmentados 50 y linfocitos 45%, con un total de granulocitos de 1.500 por mm^3 . Reticulocitos 3,2%. Prueba de Coombs directa negativa. El estudio de anticuerpos indicó la presencia de una crioaglutinina a título de 1:128. La punción esternal produjo material escaso, con moderada hiperplasia eritroide. Plaquetas: 200.000 por mm^3 .

Se administró betametasona a la dosis de 6 tabletas diarias, por una semana. Después de este período se obtu-

vieron los siguientes valores hematológicos: hemoglobina 13,8 gm. por 100 ml; hematocrito 42%; reticulocitos 2,5%; leucocitos 3.850 con cayados 7, segmentados 66, linfocitos 27%, lo que daba un total de granulocitos de 2.180/mm³. Las plaquetas fueron normales. Posteriormente el hematocrito volvió a bajar a 38% y los granulocitos a 1.000/mm³, con sedimentación de 30 mm. Nuevamente se administraron corticosteroides, por un período de cerca de dos meses. Los datos obtenidos entonces fueron: hemoglobina 12,7 gm. hematocrito 42%; sedimentación 23 mm; reticulocitos 1,2% leucocitos 4.350 con cayados 8, segmentados 60, basófilos 1, monocitos 2, linfocitos 29%; granulocitos por mm³: 3.000. La prueba de hemólisis en suero ácido fue negativa y las crio-aglutininas fueron positivas 1:8, lo cual no es considerado un título significativo. La paciente se encontraba asintomática. La paciente no recibió más medicación, y los controles hematológicos de julio de 1965, son enteramente normales.

Caso Nº 3, E. S., mujer casada de 62 años de edad, examinada inicialmente en noviembre de 1963. Tres semanas antes había sufrido repetidas punzadas en el hipocondrio derecho, con irradiación a hombro derecho y acompañadas de elevaciones térmicas de hasta 38,6 grados y cefaleas. A continuación de este episodio se había observado la aparición de palidez. Veinte años atrás había sufrido una colecistitis y había sido hysterectomizada. Hace 10 años había sufrido de una anemia de origen desconocido. Al examen físico se la encontró moderadamente obesa, algo

pálida y el bazo era palpable a 4 cm.

Examen hematológico: hemoglobina 10,2 gm. por 100 ml; hematocrito 31%; sedimentación 12 mm; reticulocitos 8,8%; moderada aniso-poiquilocitosis con policromatofilia; leucocitos 4.400 con fórmula leucocitaria normal. La prueba de Coombs directa fue de ++. En estudio de anticuerpos se encontraron crio-aglutininas 1:4.000. El examen medular mostró una marcada hiperplasia eritroide. Por algunos días recibió pequeñas dosis de betametasona.

Un mes más tarde los valores hematológicos fueron similares: hemoglobina 10,8 gm. eritrocitos 3,2 millones, reticulocitos 6,4%; bilirrubina directa negativa, indirecta, 1,5 mg. por 100 ml. Una colecistografía mostró colelitiasis. En diciembre de 1963 se realizó la colecistectomía y esplenectomía simultáneas, extirpándose un bazo de 500 gm. de peso. Controles posteriores no demostraron evidencia de actividad hemolítica. Clínica y hematológicamente la paciente aparecía curada.

Caso Nº 4, S. I., mujer casada de 66 años de edad, vista por nosotros por primera vez en mayo de 1964. Presentaba una historia antigua de anemia recurrente, de por lo menos 18 años de duración, con episodios de ictericia leve durante las exacerbaciones. Había sido sometida a diversos estudios clínicos extensos, el último en EE. UU. de N. A. hace 6 meses, por presentar fenómeno de Raynaud en la mano izquierda y edemas generalizados. Se obtuvo entonces una hemoglobina de 12,0 gm. por 100 ml, 3,1% de reticulocitos y una sedimentación inexplicada de 76 mm. Seis meses antes, la sedimentación

fue de 100 mm. Había recibido 8 transfusiones durante los últimos años, así como múltiples "antianémicos", y fue histerectomizada.

Al momento del examen se quejaba de disnea de esfuerzo, falta de apetito, edema de pies y ligeros dolores de las grandes articulaciones. La encontramos moderadamente obesa, pálida y subictérica. El bazo no es palpable.

Examen hematológico: hemoglobina 7,5 gm. por 100 ml; reticulocitos 40%; anisocitosis, esferocitosis, macrocitosis, presencia de normoblastos (2 por 100 leucocitos); sedimentación 45 mm; leucocitos 14.200; prueba de Coombs directa ++; presencia de crioaglutininas 1: 256, moderada hemólisis a 20 grados. El tratamiento se inició con betametasona, a la dosis de 8 tabletas diarias, reduciéndose después la cantidad progresivamente.

En un mes de tratamiento la hemoglobina se había elevado a 12,5 gm. el hematocrito a 39%; reticulocitos 3,6%, leucocitos 8.000; sedimentación 27 mm. La paciente se sentía bien. Aproximadamente dos semanas más tarde se suspendió la medicación, y cuando realizamos el último control en Quito, en Agosto, los valores hematológicos aún se conservaban normales. A los cinco meses, en Buenos Aires, tuvo que reiniciarse el tratamiento de corticosteroides por anemia.

Caso N° 5, M. V., soltera de 18 años de edad, que fue examinada por nosotros inicialmente en Mayo de 1965. En forma insidiosa se habían desarrollado anemia e ictericia desde hace 2 meses. Ultimamente presentó disnea de esfuerzo progresiva y debilidad, por lo

que fue internada a una clínica dos semanas antes. Allí se registraron hemoglobina entre 5 y 6 gm. por 100 ml. y recibió 6 pintas de sangre, hierro, extracto hepático y vitamina B 12. Se observó que la ictericia se intensificaba después de las transfusiones. La historia pasada fue esencialmente negativa. Al examen se la encontró pálida e ictericia, con esplenomegalia a 4 cm. del reborde costal.

El examen hematológico dio los siguientes resultados: hemoglobina 8,8 gm. por 100 ml, hematocrito 32%, reticulocitos 18,6%; anisocitosis y policromatofilia de los eritrocitos; leucocitos 6.300 por mm. cúbico, cayados 8, segmentados 50, linfocitos 42%, eritroblastos; 1 por 100 leucocitos. El Coombs directo fue de ++++. Se encontró aglutinación intensa a 37 grados, igual a 20 grados y aglutinación a 4 grados 1: 64. No se observó hemólisis en ninguno de los tubos. Aproximadamente un mes más tarde se pudo establecer un título de termo-aglutinación de 1: 8, mientras que se conservaba la crioaglutinación de 1: 64.

Se realizó el tratamiento con dexametasona (tabletas de 0,8 mg., con una dosis inicial de 9 tabletas diarias, mantenidas por 10 días, luego 6 diarias y 4 diarias. Se observaron aquí mayores efectos secundarios de corticosteroides que ninguno de los demás pacientes: Cushing secundario, acné, úlcera gástrica. Por esta razón se cambió posteriormente al esquema intermitente de administración, cada segundo día, con efecto farmacológico satisfactorio y notable mejoría de las manifestaciones secundarias. Se administraron 40 U. de

ACTH aproximadamente cada 3 semanas.

La recuperación hematológica fue rápida: en 10 días se obtuvo una hemoglobina de 12,2 gm. con hematocrito de 42%+, reticulocitos de 16%. En un mes la hemoglobina se elevó a 15 gm. el hematocrito a 47%, pero la prueba de Coombs siguió positiva. A los 2½ meses pudo suspenderse el tratamiento, con una hemoglobina de 14 gm. y 5,4% de reticulocitos. Un mes más tarde la paciente continuaba asintomática, sin medicación, y a pesar de un ligero descenso de la hemoglobina a 13,0 gm. se pudo observar una disminución de los reticulocitos a 1,8%. La prueba de Coombs fue positiva.

Caso Nº 6, R. J., soldado de 29 años de edad, actualmente desempeñando el trabajo de chofer. Fue internado en el Hospital Militar de Quito en Enero de 1965, por decaimiento y mialgias de dos meses de duración, con palidez amarillenta progresiva. Siete años atrás había sufrido de paludismo, sin recidiva. El examen físico demostró a un paciente en buenas condiciones generales, con marcada palidez y tinte subictérico. El bazo fue palpable a 4 cm.

Los siguientes fueron los resultados del estudio hematológico: hemoglobina 4,3 gm. por 100 ml, hematocrito 14%, eritrocitos 1,29 millones, volumen corpuscular medio 107 micras cúbicas; sedimentación 72 mm; reticulocitos 25%; plaquetas normales; leucocitos 9.950 con metamielocitos 2, cayados 14, segmentados 54, monocitos 3, linfocitos 14, eritroblastos 13%; reticulocitos 40%. Se observa aniso-poiquilocitosis, macrocitosis, policromatofilia y ocasiona-

les esferocitos. Coombs directo +++. Bilirrubina directa 1,0 mg. por 100 ml, indirecta 2,6 mg. por 100 ml. Presencia de urobilinógeno ++ en la orina. Los primeros estudios serológicos demostraron la presencia de una crioaglutinina, mientras que no hubo termoaglutininas, y las pruebas de Donath-Landsterner para la hemoglobinuria paroxística por frío, y de Ham para la hemoglobinuria paroxística nocturna, fueron negativas. La médula esternal mostró una hiperplasia eritroide normoblástica, con una relación mielo-eritroide de 1:1, y un aumento del número de las células linfo-reticulares. La titulación de crioaglutininas dio una positividad de 1:256.

El tratamiento fue realizado con betametasona, comenzando con 12 tabletas diarias, con reducción progresiva de la dosis, hasta la suspensión en un mes, con una hemoglobina de 12,5 gm. y 6% de reticulocitos. El paciente fue dado de alta, sin medicación, pero tuvo que ser readmitido un mes más tarde, con igual sintomatología, y con el bazo palpable en el reborde costal. La hemoglobina se encontraba en 8,4 gm. hematocrito 28%, reticulocitos 21% eritroblastos 1 por 100 leucocitos, bilirrubina indirecta 1,5 mg. por 100 ml. Se reinició el tratamiento con 8 tabletas diarias de betametasona y después con corticoesteroides en forma intermitente, cada 2º día. La mejoría inicial que se obtuvo (hemoglobina 11,5 gm., reticulocitos 14%), no pudo mantenerse al bajar la dosis a 4-0-4-0, etc., con lo cual se produjo una reactivación del proceso hemolítico con baja de la hemoglobina a 7,5 gm. y elevación de

los reticulocitos a 24%. Tuvo que volverse, por tanto, al esquema de administración diaria, a la dosis de 3 a 6 tabletas, con efecto satisfactorio. A fines de Junio los valores hematológicos fueron normales, pero persistía una reticulocitosis de 9,4%. Durante el último mes de hospitalización se realizó un estudio de supervivencia eritrocitaria con un resultado de $T \frac{1}{2} Cr^{51}$ de 24,5 días, es decir prácticamente normal. Desde su alta, el 26 de Junio, el paciente no ha concurrido a controles regulares. Sabemos que toma corticoesteroides en forma irregular y que se encuentra trabajando.

DISCUSION

Se han presentado seis casos de AHAI, presumiblemente idiopática. Los hallazgos básicos de laboratorio, así como algunos datos de sintomatología, tratamiento y evolución, se resumen en el cuadro N° 2. Vemos que se trata de cinco mujeres y un hombre, una predominancia de sexo que ha sido establecida por varios autores (9), aunque no tan marcada. La edad de los pacientes fluctúa entre los 18 y los 66 años. El más joven, es el único que presenta termo-anticuerpos. Exceptuando las manifestaciones de hemólisis, la sintomatología de estos pacientes es bastante escasa. Dos presentaron artralgias (casos 1 y 2) y uno mialgias (caso 6). Sólo en un caso se registraron elevaciones térmicas, quizás debidas a una colecistitis simultánea (caso 3). En los casos 1 y 2 las manifestaciones articulares fueron tan pro-

nunciadas que se sospechó de la existencia de una artritis reumatoidea, aunque, en nuestro concepto, faltaban bases para asegurar este diagnóstico. Las pruebas L. E. fueron negativas en ambas pacientes, en el caso N° 1, varias veces. Estas artralgias precedieron al comienzo del síndrome hemolítico en 6 y 2 años, respectivamente, y desaparecieron con la iniciación del tratamiento corticoesteroide. En el caso N° 1 estos síntomas no han reaparecido desde la suspensión del tratamiento, pero el tiempo de observación es corto, 3 meses. En el N° 2 hemos visto ocasionales artralgias que han requerido, a veces, la administración de aspirina por algunos días. Ninguno ha presentado posteriormente síntomas compatibles con lupus eritematoso disseminado.

El tiempo de evolución de la enfermedad, antes de hacerse el diagnóstico, fue corto en todos los pacientes, excepto en el caso N° 4, en el cual ya hubo síntomas de anemia 15 años atrás, aunque estos datos no han podido ser confirmados objetivamente. Afortunadamente estuvieron a nuestra disposición los extensos datos de laboratorio obtenidos un año y seis meses antes de nuestro examen, que presentaban, como único dato anormal, sedimentaciones de 100 y 76 mm, así como reticulocitos de 3,1%. Desgraciadamente no se realizó una prueba de Coombs, que hubiera sido la clave para el diagnóstico. Parece que esta paciente evolucionó en forma crónica intermitente, con remisiones espontáneas durante las cuales los signos hematológicos eran mínimos.

De los 6 pacientes, 4 tuvieron esple-

CUADRO Nº 2

ANEMIAS HEMOLITICAS AUTOINMUNES IDIOPATICAS

Nº Y CASO	EDAD SEXO	DURACION MESES	HGB INICIAL	RETIC INICIALES%	LEUCO INICIALES	ERIBL / 100 LEU	BAZO	TRATAMIENTO	EFEECTO	HGB POSTERIOR	RETIC POST %	COMPLICACION	ESTADO ACTUAL
1 LU	28 ♀	24	3	26	2 200	1	6 cm	ESPLENECT CORTICOESTEROIDES	HGB NORMAL EN 1 MES	80-127	20-210	DIARREAS CISTITIS QUISTE OVARICO CUSHING SEC	MODERADA HEMOLISIS SIN TRAT
2 BI	46 ♀	40	9.5	32	2 800	0	NO PALP	CORTICOESTEROIDES OCASINALES	BUENO TRANSITORIO	116-138	12-25	ARTRALGIAS	SIN MEDICACION MODERADA LEUCOPENIA
3 ES	62 ♀	2	10.2	8.8	4 400	0	EN REBORDE	ESPLECTOMIA	BUENO	120	1	COLELITIASIS	NORMAL
4 SI	66 ♀	20 AÑOS (?)	7.5	40	14 200	2	NO PALP	CORTICOESTEROIDES	HGB NORMAL EN 1 MES	80-125	3.6	—	HEMOLISIS ACTIVA EN TRATAMIENTO CON 6-MP
5 MV	18 ♀	3	8.8	18.6	6 300	1	4 cm	CORTICOESTEROIDES	HGB NORMAL EN 2 SEMANAS	122-140	16	CUSHING SEC ULCERA PEPTICA (?)	HEMOLISIS ACTIVA COMPENSADA
6 RJ	29 ♂	8	4.3	25	10 000	14	4 cm	CORTICOESTEROIDES CLORAMBUCIL	HGB NORMAL EN 1 MES RECAIDA	75-137	9.4	CUSHING LEVE MIALGIAS	HEMOLISIS ACTIVA COMPENSADA

HGB : HEMOGLOBINA RETIC : RETICULOCITOS LEUCO : LEUCOCITOS ERIBL = ERITROBLASTOS

SUPERVIVENCIAS ERITROCITARIAS (T1/2 Cr⁵¹)

CASO 2 : 15 días

CASO 6 : 245 días

CASO 1 : 18 días

observar claramente que el tamaño del bazo estaba en relación con la actividad hemolítica.

El síndrome de Raynaud, bastante frecuente en la enfermedad por crioproteínas, fue observado en el caso Nº 4.

Los valores de hemoglobina iniciales fluctuaron entre 3 y 10,2 gm. por 100 ml, los reticulocitos entre 3 y 40%. Si exceptuamos el caso Nº 2, que seguramente se asoció a un problema de hipoplasia medular, el menor conteo de reticulocitos fue de 8,8%. La mayor reticulocitosis se observó aquí en el caso de más larga duración (40% en el Nº 4), como expresión de una mayor hiperplasia eritroide medular. Los va-

lores de sedimentación se encontraron siempre considerablemente elevados, fuera del caso Nº 5, que a pesar de una hemoglobina de 8,8 gm. tuvo solamente 3 mm de sedimentación. Creemos que esto se explica por la presencia de termo-aglutininas en ese caso, pues estas no van a producir aglutinación en el tubo de sedimentación a temperatura ambiente, y la aglutinación de eritrocitos acelera su sedimentación.

Las cifras de leucocitos fueron normales en un caso (el de termo-anticuerpos), bajas en tres y moderadamente altas en dos. Durante la evolución de estos pacientes hemos observado que usualmente hay leucocitosis durante las reactivaciones notables de la enferme-

dad. En todos los casos de hemólisis muy activa, se han encontrado, en forma inconstante, eritroblastos en sangre periférica. En los casos 2 y 3, de evolución crónica y lenta, no se llegaron a observar eritroblastos.

Los hallazgos serológicos están resumidos en el cuadro N° 3. No es usual ver predominancia de crio-anticuerpos siempre tuvieron mayor actividad a 4 grados, con títulos entre 1: 128 y 1: 4000. La aglutinación en frío al título de 1: 64 en el caso N° 5, probablemente no tiene mayor significado clínico, por acompañarse de termo-aglutininas, y estas usualmente producen una crio-aglutinación leve. En cambio, nunca hemos podido observar lo inverso. La presencia de crio-aglutininas en indi-

viduos normales no es rara, se han reportado incidencias de 2 y 4,5% (5), con títulos que nunca han excedido 1: 64. En uno de los casos (N° 4) se constató un efecto hemolítico a 20 grados. La mejoría clínica generalmente se acompañó de disminución del título o desaparición del anticuerpo, aunque no fue posible en todos los casos, realizar controles posteriores satisfactorios. Una falsa positividad intensa de las reacciones serológicas para la sífilis, se registró en la paciente N° 1, que simultáneamente presentaba crio-globulinas. La prueba de inmovilización del treponema fue negativa.

En general, todos los casos que hemos presentado, excepto el N° 2, satisfacen ampliamente los criterios que po-

CUADRO N° 3

AHAI. HALLAZGOS SEROLOGICOS

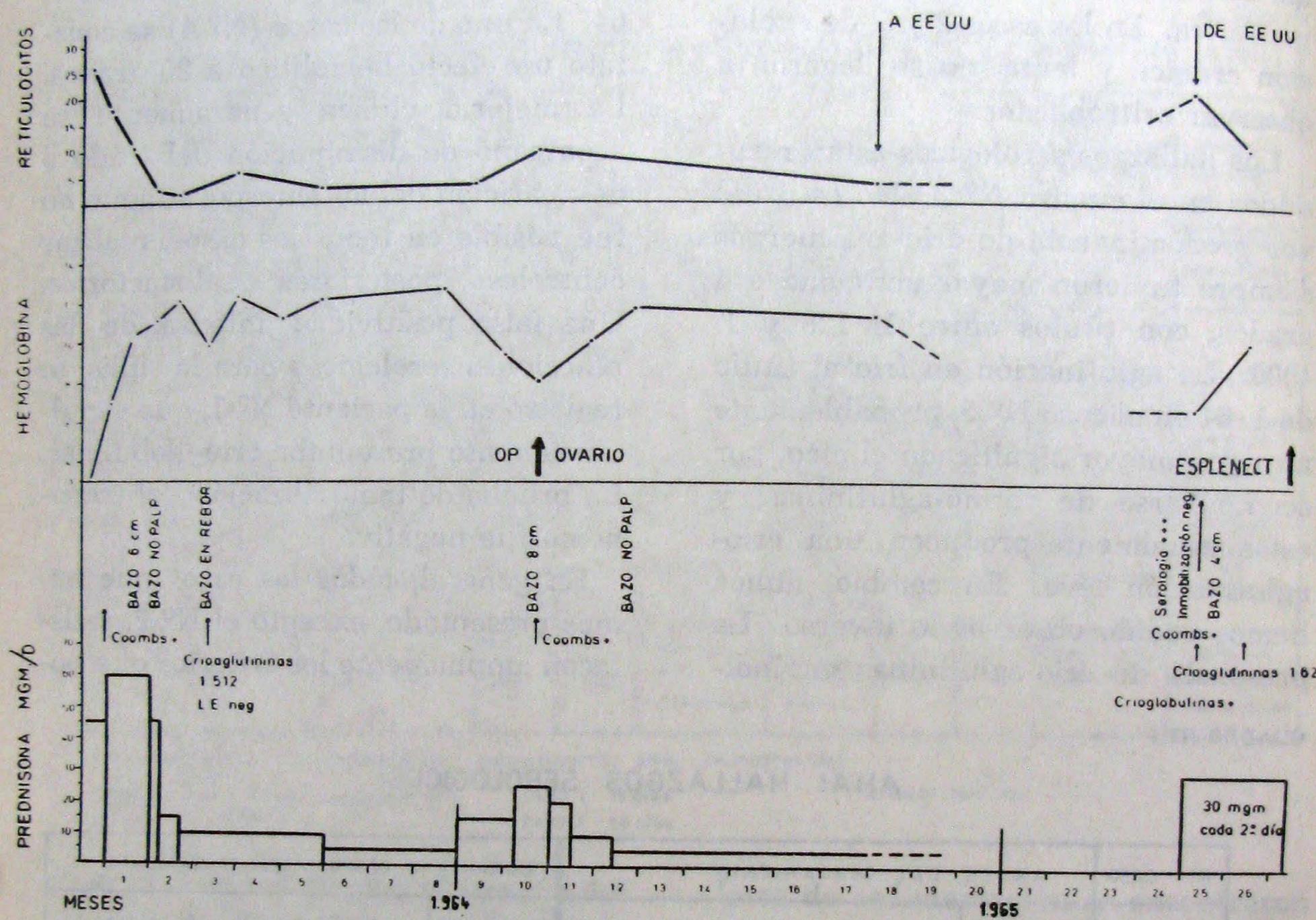
N° - CASO	ANTES DEL TRATAMIENTO				DURANTE O DESPUES DEL TRATAMIENTO			
	COOMBS DIR.	ANTICUERPOS A			COOMBS DIR.	ANTICUERPOS A		
		37°	20°	4°		37°	20°	4°
1 - LU ♀	+++	neg	1:16	1:512	+	neg	1:16	1:625
2 - BI ♀	neg	neg	neg	1:128	:	neg	neg	1:8
3 - ES ♀	+	neg	+	1:4000	neg	neg	neg	neg
4 - SI ♀	++	+	hemólisis	1:256	++	—	—	—
5 - MV ♀	++++	+	+	1:64	++	1:8	+	> 1:64
6 - RJ ♂	+++	neg	+	1:256	++	neg	+	+

LAS PRUEBAS PARA LAS HEMOGLOBINURIAS PAROXISTICAS NOCTURNA (HAM) Y POR FRIO (DONATH-LANDSTEINER) FUERON NEGATIVAS EN TODOS LOS CASOS

CUADRO Nº 4

CASO Nº 1, AHAI 28 ANOS

♀



dríamos establecer para el diagnóstico de una anemia hemolítica auto-inmune: 1) anemia de intensidad variable con reticulocitos aumentados, 2) prueba de Coombs positiva, 3) demostración serológica de la presencia de anticuerpos eritrocitarios, 4) hiperplasia eritroide medular, 5) supervivencia eritrocitaria disminuida y 6) respuesta favorable al tratamiento con corticosteroides.

En el caso Nº 2 las bases para el diagnóstico no son tan claras y quizás pueden ser objetadas: 1) anemia leve con reticulocitos poco elevados, 2) supervivencia eritrocitaria acortada y 3) ha-

llazgo de crio-aglutininas 1: 128. La médula, en cambio, fue hipolástica, y había una leucopenia bastante persistente, sin trombocitopenia. La prueba de Coombs fue negativa. Esta paciente había sido tratada en repetidas ocasiones con fenilbutazona, droga que es conocida como potencialmente mielotóxica, y que pudo haber sido la causa de la hipoplasia. Por otro lado, sabemos que no siempre se encuentra un Coombs positivo en una AHAI, cuando no se utilizan métodos enzimáticos. Lo que nos afirma en nuestra suposición de que se trataba de un síndrome hipoplástico asociado a la presencia de auto-anti-

cuerpos, es su respuesta bastante clara a la administración de corticoesteroides por poco tiempo. Se han publicado varios casos similares (5), sin que hayan recibido una explicación enteramente satisfactoria. Se supone que los anticuerpos circulantes a veces pueden llegar a producir una alteración medular por destrucción de los eritroblastos, de características antigénicas similares a los eritrocitos.

Todos los casos de hemólisis aguda respondieron dramáticamente a los corticoesteroides, a dosis iniciales equivalentes a 40 a 80 mg. de prednisona. La normalización completa hematológica se obtuvo en 2 a 4 semanas. El mantenimiento posterior se logró con dosis variables, de acuerdo a la intensidad del proceso hemolítico. En el caso N° 4 se pudo suspender la medicación, sin recaída por algunos meses. En el N° 5 se obtuvo una compensación satisfactoria con una dosis equivalente a 30 mg. de prednisona por semana. En el caso N° 6 aún el doble de esta dosis fue insuficiente en ciertas épocas. En varias oportunidades hemos ensayado la administración intermitente (cada 2° día) con el fin de evitar mayores efectos secundarios en administraciones a largo plazo. Tenemos la impresión que en realidad se consigue este objetivo, pero que la eficacia terapéutica es menor, a igualdad de dosis, que la administración cada 8 o 12 horas.

La esplenectomía se realizó en los casos 1 y 3. En el N° 1, después de haber observado la evolución sub-aguda por más de dos años, durante los cuales la paciente recibió corticoesteroides en forma casi ininterrumpida. Se efec-

tuó la intervención cuando se pudo comprobar una captación esplénica de eritrocitos marcados con Cr⁵¹, y el resultado fue sorprendentemente bueno: desaparecieron los signos de hemólisis por primera vez y desde entonces la paciente está sin medicación. En el caso N° 3, de corta evolución, la extirpación del bazo se realizó simultáneamente con una colecistectomía, que había sido la indicación primaria. El trastorno hemolítico desapareció, pero no podemos evaluar el efecto de la esplenectomía.

Podemos hablar de probable curación en los casos N° 1, 2 y 3, dos de ellos con esplenectomía. En los restantes, la enfermedad sigue un curso irregular, crónico, mientras los pacientes están recibiendo corticoesteroides. El N° 5 se ha mantenido compensado sin tratamiento, pero no podemos hablar de curación, pues la prueba de Coombs se mantiene positiva.

SUMARIO

Se presentan 6 casos de anemia hemolítica auto-inmune idiopática, 5 de ellos con presencia de crio-aglutininas y uno con termo-aglutininas. Dos casos fueron leves, uno de ellos acompañado de hipoplasia medular, los restantes fueron severos. Todos fueron tratados con corticoesteroides, con buen éxito. En dos se realizó la esplenectomía. Tres se consideran curados, los otros siguen un curso crónico.

SUMMARY

Six cases of auto-immune hemolytic anemia of the idiopathic variety are presented. Five were due to cold-agglu-

tinins and one to warm-agglutinins. In one case, the disease was associated with bone marrow hypoplasia. All cases were treated with corticosteroids, with good results. Two patients were splenectomized, and in both the symptoms of hemolysis have ceased up to the present time. One patient improved spontaneously, and three continue with steroid treatment. The clinical and serological features of the disease are discussed.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Osgood, E. E.: Antiglobulin-Positive hemolytic anemias. Arch. Int. Med. 107, 313, 1961
- 2) Burnet, M.: Auto-Immune Disease I. Brit. Med. J. 2: 645, 1959.
- 3) Dacie, J. V.: The auto-immune haemolytic anaemias. Amer. J. Med. 18: 810, 1955.

- 4) Ritzmann, S E. y Levin, W. C.: Cold agglutinin disease —a variant of primary macroglobulinemia (Waldenstrom). IX Congreso de la Sociedad Internacional de Hematología, México 1962.
- 5) Dacie, J. V.: The haemolytic anaemias, parte II, segunda edición, 1962. Grune and Stratton, New York.
- 6) Jeannet, M. y Hassig, A.: The role of lysophosphatides and fatty acids in haemolysis. Vox Sang. 9: 113, 1964.
- 7) Allen, K. N.: Manual Hyland de Inmuno-hematología Travenol Laboratories, Los Angeles, California, 1963.
- 8) Cartwright, G.: Diagnostic Laboratory Hematology, Tercera Edición, 1954. Grune and Stratton, New York.
- 9) Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology, 5ª Edición, Lea and Febiger, Philadelphia, 1961.

Agradecimiento: Expresamos nuestro agradecimiento al Dr. O. Loayza, jefe del departamento de Radioisótopos del Hospital Eugenio Espejo, por su eficiente colaboración.

REACCION ANAFILACTICA CRUZADA A PENICILINAS SINTETICAS

Una paciente de 52 años de edad experimentó un shock anafiláctico grave a poco de la ingestión de dos cápsulas de *ampicilina*. La investigación de los antecedentes de la paciente demostró que ella había presentado reacciones alérgicas previas a la inyección de penicilina.

La descripción de este accidente, es de especial importancia, pues demuestra la posibilidad de que pacientes que previamente hayan recibido penicilina y estuvieren sensibilizados a ella, aun sin saberlo, al recibir alguno de los nuevos derivados de penicilina, obtenidos por semisíntesis, pueden sufrir reacciones anafilácticas, por sensibilidad cruzada. Por consiguiente, es aconsejable que el médico antes de prescribir un derivado de penicilina, investigue, hasta donde es posible, antecedentes de sensibilidad a la penicilina.

(REINHART, MELVIN, J., y colab.: Suggestive evidence of hepatotoxicity concomitant with thioridazine hydrochloride use.—J.A.M.A. 197: 767, 1966).