

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

TOMO LV

31 DE DICIEMBRE DE 1954

NUMERO 6

REVISIONES DE CONJUNTO

PURPURA TROMBOCITOPENICA TROMBOHEMOLITICA

M. RíOS MOZO.

Clinica Médica Universitaria de Sevilla.
Profesor: J. ANDRÉU URRA.

Fueron SINGER, BORSTEIN y WILE²⁵ los que designaron con el nombre de púrpura trombocitopénica trombótica a una enfermedad caracterizada por anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica y múltiples trombos hialinos a través de los pequeños vasos del cuerpo. En esta terminología no se incluye referencia a la anemia hemolítica, y por esto muy recientemente ADELSON, HEITZMAN y FENNESEY² proponen el término más exacto de púrpura trombocitopénica trombohemolítica.

Con los tres casos únicamente descritos por los anteriores clínicos, son ya 49 los recogidos en la literatura mundial, y nos parece interesante hacer algunas consideraciones sobre esta enfermedad ya que el diagnóstico, conociendo sus secuelas, puede al menos ponerte en tela de juicio y aun efectuarse con certeza antes de la muerte y de esa forma llevar la orientación del clínico por terreno seguro.

El primer caso fué descrito por MOSCHKOWITZ²² en 1925. Posteriormente, BAEHR, KLEMPERER y SCHIFINI⁴, en 1936, al informar cuatro casos, hacen un estudio muy detallado de la enfermedad. TROBAUGH, MARKOWITZ, DAVIDSON y CROWLEY²⁰, en 1946, señalan el primer caso en un varón, y SINGER y cols.²⁵ hacen una extensa revisión y estudio clínico de la enfermedad, refiriéndose el mismo SINGER con MOTOLSKY y SHANBERGE²⁶, posteriormente en 1950, a la importancia del síndrome hemolítico. En Inglaterra han sido referidos varios casos, y entre ellos merece destacarse el detallado estudio realizado por SYMMERS²⁸. Entre las publicaciones más recientes merecen destacarse la revisión de conjunto de RACKOW, STEINGOLD y WOOD²⁴, los dos casos comunicados por GENDEL, YOUNG y KRAUS¹⁴ y el detallado examen de la médula ósea, que aporta una clave fundamental para el diagnóstico, debido a

COOPER y cols.¹⁰. Finalmente, son de interés los tres casos únicamente recogidos y publicados por ADELSON, HEITZMAN y FENNESEY².

CLÍNICA.

Entre los 49 casos, las edades de los pacientes oscilan entre nueve y medio y sesenta y nueve años; dos tercios de los casos ocurren entre las edades de diez y cuarenta. Aproximadamente, tres de cada cinco casos han sido mujeres. Siete de los 49 casos han sido en negros; el resto, en personas blancas.

Respecto a los antecedentes, en nueve casos hay historia previa de fiebre reumática y en muchos otros de accidentes alérgicos, urticaria, hipersensibilidades medicamentosas, etc.

La aparición de la enfermedad suele ser aguda y sólo 12 de los casos referidos tienen pródromos, casi siempre de tipo respiratorio. Los casos de BAERH y cols.⁴ y FITZGERALD y cols.¹³ se iniciaron por manifestaciones de urticarias y el de BERNHEIM⁷ por una dermatitis.

Esta aparición aguda, ausente sólo en dos casos¹³ y²⁸, se acompaña regularmente de fiebre, delirio, palidez, dolor de cabeza, alteraciones mentales, manifestaciones hemorrágicas e ictericia a veces. Hay tres grupos de síntomas y signos: anémicos, purpúricos y neuropsiquiátricos, de los cuales uno o todos pueden ser preeminentes.

Como veremos al estudiar el cuadro hematológico, existe en la mayoría de los casos una anemia severa normocítica normocrómica.

Las manifestaciones hemorrágicas fueron por orden de frecuencia, en los 49 casos, las siguientes: petequias y púrpuras de piel y mucosas, hematuria macroscópica, melena, hematemesis, epistaxis, metrorragia y hemorragias conjuntivales.

Los síntomas neurológicos son principalmente dolor de cabeza, inquietud, confusión, desorientación, convulsiones, afonía, paresias motoras y raramente evidencia de alteraciones de la médula y de los nervios periféricos con los síntomas neurológicos objetivos correspondientes. Este cuadro neurológico de la púrpura trombocitopénica trombohemolítica ha sido

magistralmente estudiado por ADAMS, CAMMERMEYER y FITGERALD¹. Dos pacientes de los referidos en la literatura tienen psicosis, que simulan una esquizofrenia en el publicado por EPSTEIN y cols.¹² y una depresión en el de GOLDENBERG y cols.¹⁶.

Entre los síntomas físicos se suele describir en algunas publicaciones, como las de GENDEL, YOUNG y KRAUS¹⁴ y la de RACKOW y cols.²⁴, como muy frecuente una hepatomegalia de moderado tamaño. Sin embargo, una atenta revisión de la literatura nos hace ver que este síntoma objetivo que evidentemente puede encontrarse no es de todas formas usual. El hígado se palpó agrandado en 13, y el bazo en 16, de los 49 casos descritos. En dos enfermos, uno de los descritos por FITZGERALD¹³ y otro de los de BARONDESS⁵, se encontró una linfadenopatía generalizada. Hemorragias en la piel se encontraron en 34 casos y hemorragia retiniana en 15 casos. Cinco casos demostraron también exudados en el fondo de ojo y cuatro papiloedema. El caso de GENDEL y cols.¹⁴ tiene múltiples úlceras en las piernas. Síntomas de auscultación respiratoria leves se encontraron frecuentemente. Respecto a la auscultación de corazón, pese a la afectación anatopatológicamente comprobada en algunos casos de este órgano, sólo se encontraron anormalidades en el caso de EPSTEIN y cols.¹², en el que se señala un ruido de galope, y en el de GITLOW y GOLDMARKL¹⁵ un roce pericárdico. Varios casos tenían hipertensión.

CUADRO HEMATOLÓGICO.

En el cuadro hematológico, como ya hemos dicho, resalta una anemia normocítica normocrómica, independiente del grado de las hemorragias y asociada a reticulosis, del 30 por 100 como cifra media. El origen hemolítico de la anemia está indicado por una ictericia de retención con urobilinógeno alto e índice hemolítico elevado. Existe además usualmente anisocitosis y poiquilocitosis y marcada policromatofilia. En seis casos fueron encontrados esferocitos.

El recuento de células blancas está entre 10.000 y 20.000 y una reacción leucemoide se observó terminalmente.

Las plaquetas están constantemente disminuidas en casi todos los casos, siendo las cifras medias de 10.000 a 100.000. En el caso de EHRICH y SEIFTER¹¹ se describe una ausencia total de plaquetas.

La médula ósea fué examinada en 22 casos, estando puntualizada su eficacia como medida diagnóstica en las publicaciones de COOPER y cols.¹⁰. De los 22 casos, 14 demostraron hiperplasia eritroide y cuatro demostraron una desviación a la izquierda de la serie granulocítica. Uno demostró disminución de la serie eritroide y dos eritrofagocitosis. A partir de las alteraciones vasculares que pueden encontrarse al examinar la médula ósea, y a las que más adelante nos referiremos, lo fundamental que desde el punto de vista hematológico se encuentra es la hiperplasia normoblastica y alteraciones en los megacariocitos, a las que nos referiremos en la patología de esta enfermedad.

Se han publicado otras muchas investigaciones de laboratorio que tienen poca importancia, mercediendo sólo atención los títulos altos de aglutininas heterófilas encontrados en un caso de COOPER y colaboradores¹⁰ (título, 1 : 128) y en otro por ADELSON y cols.² (título, 1 : 112).

DIAGNÓSTICO.

Esta enfermedad ha sido raramente diagnosticada durante la vida aunque se han hecho muchos intentos de biopsias de la piel, nódulos linfáticos y médula ósea, que desde luego pueden demostrar vasos trombosados. Las lesiones intravasculares han sido insinuadas en varias biopsias. Cuatro biopsias musculares han sido hechas, dos por BEIGELMAN⁶ y por BLACKMAN y cols.⁸ y otras dos por ADELSON y colaboradores². Dos casos diagnosticados antes de la muerte por lesiones vasculares encontradas en aspiraciones de la médula ósea han sido informados por COOPER y cols.¹⁰. Sin embargo, aspiraciones de médula ósea no revelaron ningún dato diagnóstico en otros casos¹⁶ y²⁵. BROWN y NORMAN⁹ hicieron un diagnóstico casual antes de la muerte, a causa de que un infarto intestinal obligó la extirpación quirúrgica del asa afectada, cuyo estudio histológico reveló las lesiones características. En otras ocasiones, el estudio del bazo después de una esplenectomía ha permitido llegar al diagnóstico. Finalmente, no hay ninguna duda de que siete casos fueron diagnosticados correctamente antes de la muerte por la exacta valoración del cuadro clínico, afianzándose el diagnóstico con los descubrimientos necrópsicos.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la púrpura de Werlhof: periarteritis nodosa, lupus eritematoso, glomerulonefritis y en general con todos aquellos casos en que existe anemia hemolítica y trombocitopenia como la esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica adquirida, hemoglobinuria nocturna paroxística y diferentes estados de hipersplenismo.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

El descubrimiento histológico esencial que es patognomónico de esta enfermedad es el hallazgo de oclusión parcial o total de las arteriolas, capilares y, más raramente, vénulas de todo el cuerpo, por un material homogéneo eosinófilo.

Para COOPER y cols.¹⁰, las lesiones que deben ser consideradas como definidas de esta enfermedad son: 1. La ocupación del lumen por preeminencia de la lesión mural: el lumen endotelial permanece intacto. 2. Expulsión de una sustancia de tipo hialino desde la pared en el lumen. 3. Propagación de un trombo de fibrina o plaquetas desde el sitio del endotelio alterado o ruptura asociada con una lesión mural. 4. Propagación de trombos sobre una masa mural expulsada. Las masas ocluyentes exhiben varios grados de organización, alcanzando desde infiltración por una pobre proliferación fibroblástica a completa obliteración del lumen con re-canalización de los trombos organizados.

Respecto a la estructura íntima de estas lesiones, MOSCHKOWITZ²² señaló que a su juicio estos trombos están compuestos de glóbulos rojos aglutinados.

BAEHR y cols.⁴ consideran que los tapones están compuestos de plaquetas atascadas en los pequeños vasos sanguíneos, ocasionándose así el descenso en el nivel de las plaquetas circulantes.

FITZGERALD y cols.¹³ apoyan esta tesis. En otro sentido, MEACHAN y cols.²¹ y ORBISON²³ opinan que estas oclusiones son debidas más a materia degenerativa intramural que a coágulos intraluminales.

ALTSCHULE³ fué el primero en sugerir que la proliferación celular endotelial puede ser el defecto primario y la trombosis de plaquetas secundaria.

GENDEL y cols.¹⁴ y COOPER y cols.¹⁰ consideran la degeneración de la pared del vaso, formación de aneurisma y proliferación celular endotelial como una lesión primaria vascular. En el detenido estudio histológico de sus casos, ADELSON, HEITZMANN y FENNESEY² observan claramente un primer cambio en la sustancia fundamental subendotelial de los vasos afectados, con o sin secundaria proliferación endotelial secundaria y formación de aneurisma.

Como se ha visto que las masas intraluminales tienen una apariencia hialina y granular, GORE¹⁷ cree que pueden representar un material intraluminal expulsado con trombo plaquetario sobreformado.

Respecto a la distribución de estas lesiones, todos los órganos pueden estar afectados, variando la severidad y distribución de unos casos a otros. Los órganos más electivamente afectos son el corazón, cerebro, corteza suprarrenal, ganglios linfáticos, riñón, hígado y bazo. Los pulmones están raramente afectados. MEACHAN y cols.²¹ encuentran en sus casos lesiones en los vasos de la piel, no confirmadas por ADELSON y cols.². Los músculos esqueléticos están afectos en los casos de MEACHAN y colaboradores²¹, GORE¹⁷ y COOPER y cols.¹⁰.

ETIOPATOGENIA.

La etiología es desconocida. BAEHR⁴ sugiere una base alérgica, a causa del parecido de las lesiones vasculares a lo que ocurre en el fenómeno de Schwartzman. Ya hemos referido cómo urticaria y a veces sensibilidad a drogas pueden verse en pacientes con esta enfermedad. Los casos de GENDEL y colaboradores¹⁴ tienen todos hipersensibilidad a la penicilina.

La púrpura trombocitopenica trombohemolítica puede ser referida al lupus eritematoso. Sin embargo, nunca se han visto endocarditis no bacterianas verrugosas.

BEIGELMAN⁶ sugiere que síndromes diferentes resultan dependientes de la parte del vaso que actúa como órgano de shock: una reacción en la íntima que da lugar a la trombosis plaquetaria, una reacción en la pared del vaso en periarteritis nodosa y una reacción en el mesénquima perivascular en lupus eritematoso.

Con relación a la trombocitopenia, BAEHR y colaboradores⁴ sugieren que ésta es debida a que las plaquetas son atrapadas en la periferia, formándose el trombo hialino visto en los pequeños vasos. GENDEL y cols.¹⁴ están impresionados por los cambios morfológicos en los megacariocitos y ellos sugieren que la disminución en la producción de las plaquetas puede jugar un papel en la trombocitopenia. ADELSON y cols.², con criterio más rígido, hacen transfusiones de plasma policítico rico en plaquetas a dos de sus sujetos afectos de esta enfermedad. Normalmente, las plaquetas deben sobrevivir de tres a cinco días. En uno de los casos, el tiempo de supervivencia fué menor de dos horas y en el otro menor de doce horas. Ambos ejemplos demuestran una rápida destrucción de las plaquetas. HARRINGTON y cols.¹⁸ anteriormente habían demostrado que si se transfunde plasma de sujetos afectos de púrpura trombocitopenica a normales se observa una trombocitopenia transitoria que no ha sido confirmada en una experiencia similar realizada por ADELSON y cols.². Estos mismos autores

"in vitro" consiguen demostrar en un caso una interesante heteroaglutinina de plaquetas.

Con relación a los megacariocitos, éstos han sido estudiados en 20 casos en médula ósea y de éstos en 11 se encontró un número normal de megacariocitos y en nueve un aumento del número de megacariocitos. Las alteraciones de los megacariocitos son similares a las observadas en la púrpura trombocitopenica idiopática, encontrándose a veces pérdida parcial de los gránulos así como apariencia de vacuolas en el citoplasma de los megacariocitos.

Refiriéndonos a la anemia, ya señalamos que TROBAUG y cols.²⁹ fueron los primeros en señalar el componente hemolítico de la púrpura trombocitopenica trombótica. En los casos de ADELSON², el test de Coomb fué negativo. El caso de COOPER y colaboradores¹⁰ ya referidos dió un título alto de aglutininas heterófilas (1:128) y el de ADELSON² (1:112), siendo negativos en los otros casos. La explicación para esta elevación del anticuerpo heterófilo, que hace la reacción positiva, probablemente se debe buscar en la trombocitopenia misma, ya que recientemente STEFANI y ADELSON²⁷ han puntualizado que en casos de trombocitopenia debidos a causas diferentes este anticuerpo heterófilo está frecuentemente presente.

Con estas nuevas aportaciones debemos pensar que en la púrpura trombocitopenica trombohemolítica hay un trastorno inmunohematológico en el cual un proceso autoinmune es puesto en movimiento contra los glóbulos rojos, plaquetas, megacariocitos y pared del vaso. A juicio de ADELSON, HEITZMANN y FENNESEY², el proceso anti-glóbulos rojos causa la anemia hemolítica. La trombocitopenia para estos autores es debida probablemente a dos factores: 1. Destrucción aumentada de las plaquetas, como se ha visto demostrada por la corta supervivencia de las plaquetas transfundidas a los enfermos. 2. Producción disminuida, como puede suponerse de los cambios anatómicos de los megacariocitos. El factor anti-pared del vaso es responsable de los cambios degenerativos en la pared de los vasos sanguíneos pequeños y quizás de los tapones intraluminales.

Estos cuatro hechos, acción en contra de las plaquetas, megacariocitos, células rojas y pared del vaso, pueden ser debidos a cuatro anticuerpos separados o a un sólo anticuerpo con reactores cruzados con los cuatro antígenos separados.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO.

El pronóstico es extremadamente infausto. La muerte ocurre usualmente en pocos días o meses, habiendo sólo cinco casos que duraron de uno a diez años.

En el tratamiento, la esplenectomía causa ocasionalmente remisión, pero todos los pacientes sometidos a esta operación murieron. La mejoría más valorable se encontró en un caso de MEACHAN y colaboradores²¹. De todas formas, casi siempre la esplenectomía fué practicada en estadios muy avanzados, con el enfermo casi moribundo; por eso, debe someterse a revisión si la esplenectomía en enfermos diagnosticados muy precozmente puede tener alguna utilidad.

Ocho pacientes han sido tratados con ACTH o cortisona y con ellos sólo puede conseguirse una corta y transitoria remisión. ADELSON y cols.² em-

plean en uno de sus casos heparina, lo cual había sido sugerido previamente por SINGER y cols. y HAUSER y cols., no obteniéndose ningún resultado.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, R. D., CAMMERMEYER, J. y FITZGERALD, P. J.—J. Neurol. Neurosurg. and Psych., 11, 27, 1948.
2. ADELSON, E., HEITZMAN, E. J. y FENNESEY, J. F.—Arch. Int. Med., 94, 42, 1954.
3. ALTSCHULE, M. D.—New England J. Med., 227, 447, 1942.
4. BAEHR, G., KLEMPERER, P. y SCHIFINI, A.—Tr. A. Am. Physicians, 51, 43, 1936.
5. BARONDESS, J. A.—Am. J. Med., 13, 294, 1952.
6. BEIGELMAN, P. M.—Arch. Path., 51, 213, 1951.
7. BERNHEIM, A. I.—J. Mt. Sinai Hosp., 10, 287, 1943.
8. BLACKMAN, N. S., COHEN, B. M. y WATSON, J.—Journ. Am. Med. Ass., 148, 546, 1952.
9. BROWN, E. E. y NORMAN, J. W.—New York J. Med., 46, 2167, 1946.
10. COOPER, T., STOCKY, J. M., PEASE, G. y BENNETT, W. A.—Am. J. Med., 13, 374, 1952.
11. EHRICH, W. E. y SEIFTER, J.—Arch. Path., 47, 446, 1949.
12. EPSTEIN, F. H., DESCHAMPS, S. H. y CHIFFELLE, T. L.—Jour. Biol. and Med., 20, 571, 1948.
13. FITZGERALD, P. J., AUERBACH, O. y FRAME, E.—Blood, 2, 519, 1947.
14. GENDEL, B. R., YOUNG, J. M. y KRAUS, A. P.—Am. Jour. Med., 13, 3, 1952.
15. GITLOW, S. y GOLDMARK, C.—Ann. Int. Med., 39, 1.046, 1939.
16. GOLDENBERG, P. T., THAYER, J. E. y HASTINGS, L. P.—New England J. Med., 243, 252, 1950.
17. GORE, I.—Am. J. Path., 26, 155, 1950.
18. GREEN, W. S. y GREEN, T. W.—Ann. Int. Med., 39, 371, 1953.
19. HARRINGTON, W. L., MINUCH, V., HOLLIMSWORTH, J. W. y MOORE, C. V.—J. Lab. Clin. Med., 38, 1, 1951.
20. HAUSER, A., BEYER, A. Jr. y BURGER, R. A.—Arch. Neurol. and Psych., 65, 672, 1951.
21. MEACHAM, G. C., ORBISON, J. C., HEINLE, R. W., STELLE, H. J. y SCHAEFER, J. A.—Blood, 6, 706, 1951.
22. MOSCHKOWITZ, E.—Arch. Int. Med., 36, 89, 1925.
23. ORBISON, J. L.—Am. J. Path., 28, 129, 1952.
24. RACKOW, F., STEINGOLD, L. y WOOD, J. H.—Acta Med. Scand., 143, 137, 1952.
25. SINGER, K., BORNSTEIN, F. P. y WILE, S. A.—Blood, 2, 542, 1947.
26. SINGER, K., MOTULSKY, A. C. y SHANBERGE, J. N.—Blood, 5, 434, 1950.
27. STEFANI, M. y ADELSON, E.—Am. J. Clin. Path., 22, 1.164, 1952.
28. SYMMERS, W.—Brit. Med. J., 2, 897, 1952.
29. TROBAUGH, F. E., MARKOWITZ, M., DAVIDSON, C. y CROWLEY, W.—Arch. Path., 41, 327, 1946.

ORIGINALS

LOS SINTOMAS DE DISREACCION EN EL ESTADO PREICTERICO DE LAS HEPATITIS

M. DÍAZ-RUBIO, A. FERNÁNDEZ y E. ZAMORA.

Clínica Médica Universitaria. Facultad de Medicina de Sevilla.

Catedrático: Doctor M. DÍAZ-RUBIO.

La variedad sintomática de la fase preictérica de la hepatitis infecciosa contrasta con la poca atención que se la presta, a pesar de los errores a que puede conducir su desconocimiento. Por otro lado, el mecanismo de producción de tales síntomas es indudablemente complejo, y en algunos casos oscuro, hechos distintos, en cierto modo, con lo que es la clínica de la fase icterica. Como es harto sabido, constituyen los síntomas gastrointestinales y los de afectación del tracto respiratorio alto, los de aparición más frecuente, lo que se corresponde, en nuestra interpretación, con el papel de dichas vías como puerta de entrada de la infección. No obstante su aparición, asimismo precoz en casos de genuinas hepatitis tóxicas, en los cuales puede excluirse de forma segura una afectación por inoculación del virus, y en los que las condiciones clínicas de aparición inducen a pensar en un mecanismo alérgico como causa de la lesión hepática, hace concebir dichas manifestaciones como de mecanismo complejo. Dentro de éste, y aparte del estado disenzimático creado merced a la alteración he-

pática, es a nuestro parecer evidente el que la disreacción debe de jugar un papel nada despreciable, al igual que sucede para otros síntomas, como lo atestiguan de una manera rotunda ciertos casos, entre ellos cinco de nuestra estadística. Precisamente la coexistencia de ambos síndromes, el gastrointestinal y el respiratorio, en un mismo enfermo durante dicha fase, incluso en la genuina hepatitis viral, así como su aparición en no pocos casos en fases avanzadas del período de incubación, hablan en pro de la idea antes expuesta. No obstante, sobre tales síntomas y sus peculiaridades, así como los que se deben al hecho de la infección en sí, al margen de su carácter viral, nos ocupamos en otro lugar. En este trabajo queremos hacer hincapié sobre la frecuencia con que en el período preictérico se ofrecen manifestaciones de carácter típicamente disreactivo, punto sobre el cual nos hemos ocupado en distintas ocasiones. Creemos que ello merece una consideración detenida desde distintos puntos de vista.

Dentro de tales manifestaciones de disreacción son la urticaria y el cuadro poliarticular las que ocupan el primer plano. No consideramos de utilidad referir caso por caso uno de los que en nuestra estadística presentaron tales síntomas, pero sí en cambio referir sus peculiaridades por el interés que entrañan. En lo que se refiere a la *urticaria*, se ofreció en 12 de los 116 casos de hepatitis aguda viral de naturaleza espontánea; lo que supone en un 10 por 100, siendo en dos de ellos de grado extraordinario, al punto de acompañarse en uno de