

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO  
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13. MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXVIII

28 DE FEBRERO DE 1958

NUMERO 4

## REVISIONES DE CONJUNTO

### LAS CITOPENIAS SANGUINEAS POR AUTO- ANTICUERPOS

S. DE CASTRO.

Clinica Médica Universitaria de Valladolid.  
Director: Prof. Dr. M. SEBASTIÁN HERRADOR.

Se suele considerar a los anticuerpos, y no sin razón, como sustancias defensivas, de carácter protector. Quizá la tendencia inevitable a mantener los conceptos establecidos ha retrasado el estudio de los autoanticuerpos, que iniciaron a principios de siglo VIDAL y ABRAMI. Y es que estos autoanticuerpos, dirigidos contra las propias células del organismo que los produce, no tienen lugar alguno en el marco de la Inmunología clásica. Se oponen al principio del "horror autotoxicus" de EHRLICH, que, durante muchos años, ha sido una ley absoluta. Ciertamente que los autoanticuerpos no se limitan a actuar contra las células de la sangre; también atacan a las del riñón, hígado y vasos sanguíneos, como han puesto de manifiesto recientes estudios. Pero de todas formas, los mejor conocidos son los autoanticuerpos sanguíneos, sin duda alguna debido a la ventaja técnica que supone el poder disponer, en todo momento, de suficiente cantidad de células aisladas. Nosotros nos limitaremos a ellos en nuestra exposición.

#### I. AUTOANTICUERPOS Y HEMATÍES.

El siguiente cuadro expone los autoanticuerpos antieritrocitarios con aquellas de sus propiedades que pueden ser de interés para identificarlos.

ETIOPATOGENIA.—Las anemias hemolíticas adquiridas pueden ser esenciales o sintomáticas de infecciones, ante todo víricas, y proliferaciones patológicas del S. R. E. Es muy probable que las supuestas formas esenciales sean también inducidas, si bien la enfermedad fundamental cursa de modo inaparente (SCHUBOTHE<sup>1</sup>).

En el dominio de las hipótesis, único en que por

ahora nos podemos mover, caben, como más verosímiles, las siguientes posibilidades para el origen de los autoanticuerpos:

1. Que el virus se fije sobre los hematíes y los anticuerpos dirigidos contra él aglutinen a estos últimos.

2. Que exista un parentesco antigenético entre el virus (u otros agentes) y los hematíes, de tal modo, que los anticuerpos formados contra los primeros actúen también contra los hematíes.

Por el momento no hay hechos que apoyen estas dos primeras posibilidades.

3. Que el virus modifique de tal modo la estructura antigenética del hematíe, que el organismo reconozca a éste como extraño y fabrique anticuerpos contra él. Dos argumentos apoyan esta hipótesis, que es la más aceptada (DAUSSET<sup>2</sup> y otros): algunos intentos con éxito de producir anemias hemolíticas experimentales (WAGLEY y CASTLE<sup>3</sup>) y el hecho comprobado (DEIBEL<sup>4</sup>) de que algunos virus, actuando fermentativamente sobre los hematíes, modifiquen la estructura antigenética de éstos. Esta modificación no debe ser tan intensa que los desnaturalice (STEFFEN<sup>5</sup>), pues los anticuerpos han de reaccionar con hematíes normales, ya que de hecho son pananticuerpos.

Para explicar que siendo tan frecuentes las infecciones víricas, por ejemplo, las anemias hemolíticas sólo sean excepcionales, se ha invocado un factor disposicional (SCHUBOTHE<sup>1</sup>, BAUMGARTNER<sup>6</sup>, BETKE<sup>7</sup>), o bien, se piensa (SCHMIDT<sup>8</sup>) que la presencia de anticuerpos sea más frecuente, si bien en pequeña cantidad y, por tanto, sin trascendencia clínica. Cabe también la posibilidad de que intervengan sustancias inhibidoras de la producción de anticuerpos o de su reacción con el antígeno, entre ellas la cortisona (STEFFEN<sup>5</sup>), y sabido es que todo estímulo capaz de provocar la formación de anticuerpos por su acción "stressante" excita a las suprarrenales. Quizá tenemos aquí un mecanismo natural de protección.

4. Es posible también que una desviación funcional del S. R. E. dé origen a paraproteínas que, casualmente, por así decirlo, actúen como anticuerpos eritrocitarios (SCHUBOTHE<sup>9</sup>, HENNEMAN<sup>10</sup>, BAUMGARTNER<sup>6</sup>). Parece lógico que este mecanismo in-

Anti-C	Temperatura a que actúan	pH a que actúan	Resistencia térmica	Necesidad de complemento	Fenómeno de zona en Coombs	$\gamma$ -globulinas y Coombs	Cuadro clínico correspondiente
A. A. caliente incompleta.	0-40°. Optimo, 20°	Optimo, 20°	Resisten 65°	No	Positivo (1)	Le negativiza	A. principal en a. hemolíticas idiopáticas y sintomáticas. Secundario en a. h. por aglutininas frias y h. paroxística al frío.
A. A. caliente completa.	Sumamente raras. Las mismas características que las incompletas.						
A. A. fria incompleta.	0-30°. A mayor título más amplitud térmica.	6-10°. Optimo, 6,5°	56° media hora la afectan	Para fijarse sobre los hematíes.	Negativo	No le afecta	A. secundario en enf. por aglutininas frias. Indicios en suero normal.
A. A. fria completa.	La fijación disminuye de 0 a 37°.	Indif.	Soportan 65°	No			A. principal en enf. por aglutininas frias, indicios en suero normal.
A. H. caliente.	0-38°. Optimo, 38°	Optimo, 6° no constante	Resiste 56° media hora	Para fijarse y para la hemólisis. A veces poder anticomplementario.			A. principal en hemólisis agudas, más en niños. Secundario en a. h. por A. A. calientes.
A. H. fria monotérmica.	Unión aumenta de 0 a 30%. Como C'₂ y C'₄ actúan entre 15-40°, la hemólisis entre 15-30°, con óptimo 22.	Optimo, 6°	Resiste 60°	Para la fijación precisa fracción C'₁; para hemol., C'₂ y C'₄			A. principal en enf. por aglutininas frias.
A. H. fria bitérmica.	Unión óptima a 0° y hemólisis a 40°. Lo mejor, pasar de 0 a 40° (P. de Donath-Landsteiner).	Unión ópt., 8°. Hemólisis, 7-8°	Resiste 65°	Para la fijación, la fracción C'₂; para la hemólisis, C'₄.			Responsable de la hemoglobinuria paroxística al frío.
A. alérgicos.	?	?	?	?	?	?	¿ Hemoglobinuria palúdica ? ¿ Anemia del fabismo ?
Autoopsonidas.	Ejercen efecto opsonizante los siguientes auto-anticuerpos: A. A. caliente incompleta, A. H. fria monotérmica, A. H. fria bitérmica y, aunque no de modo constante, la autohemolisina caliente.						

(1) Es positivo cuando la acción del anti-cuerpo (aglutinación) no se manifiesta en los primeros tubos de la serie, es decir, donde la antiglobulina está presente en mayor concentración, y sí en los siguientes.

tervenga cuando la enfermedad fundamental es una proliferación del S. R. E.

Algunos hechos aislados como la consecución de un Coombs positivo sin intervención alguna de anticuerpos, mediante la inyección de fenilhidrazina (MUIRHEAD y cols.<sup>11</sup>), pueden presagiar una nueva concepción de las anemias hemolíticas adquiridas. Pero hoy por hoy las hemos de considerar producidas por verdaderos anticuerpos, ya que los autoanticuerpos poseen especificidad celular, se pueden absorber, eluir y transferir pasivamente, pertenecen a la fracción  $\gamma$ -globulina y, en el caso de las hemolisinas, precisan del complemento. Es más, recientemente, WIENER<sup>12</sup> ha descubierto, y otros autores (DA CIE<sup>13</sup>, VAN LOGHEM<sup>14</sup>) han confirmado, la existencia de autoanticuerpos, casi siempre de tipo caliente, específicos, es decir, dirigidos contra antígenos de grupo sanguíneo, sobre todo del sistema Rh; la frecuencia, dentro de este sistema es, de mayor a menor, anti-e, anti-c, anti-C y anti-D (SPIELMANN<sup>15</sup>). En 4 de los 12 casos recogidos por MEULI<sup>16</sup> el antígeno correspondiente no se encontraba en los hematíes del enfermo. Se estima que un 50-90 por 100 de los autoanticuerpos son específicos, y es muy posible que lo sean todos, aunque algunos estén dirigidos contra antígenos muy extendidos (DAUSSET<sup>17</sup>).

Los anticuerpos llamados alérgicos, es decir, aquellos que precisan para actuar la presencia de un alergeno contra el cual esté sensibilizado el paciente, serán tratados a propósito de los leucocitos y plaquetas. Es posible que sean responsables de la fiebre biliosa hemoglobinúrica y de la anemia hemolítica del fabismo.

¿Cómo actúan estos anticuerpos? Las hemolisinas sencillamente produciendo una hemólisis intravascular con todas sus consecuencias. Las aglutininas aumentan la fragilidad de los hematíes y, además, los transforman en esferocitos y los aglutinan, favoreciendo un remanso en el S. R. E. y, en particular en el bazo, donde sucumben. Este diverso mecanismo de acción explica algunos hechos (SCHUBOTHE<sup>1</sup>), a primera vista paradójicos. Así, en la enfermedad por aglutininas frías (temperatura crítica, 30°) suele haber una ligera anemia y se echan de menos episodios hemolíticos y en la hemoglobinuria paroxística al frío (temperatura crítica más baja, 20°) aparecen estos episodios y, en general, no hay anemia. En la primera los descensos notables de temperatura traen consigo una aglutinación masiva, que interrumpe la circulación en los capilares superficiales e impide la destrucción brusca de una masa grande de sangre; pero constantemente se están destruyendo éstos, a ritmo lento, y así nace la anemia crónica. En la hemoglobinuria paroxística al frío sólo hay hemólisis coincidiendo con enfriamientos muy intensos, pero entonces ésta es brutal; así tenemos episodios hemolíticos esporádicos, que se compensan rápidamente y no repercuten sobre la cifra habitual de hematíes.

Las opsoninas, por último, preparan los hematíes para ser fagocitados y lisados por las células fijas del retículo-endotelio y por los monocitos y polinucleares circulantes.

MEDIOS DE DIAGNÓSTICO.—El progreso fundamental de la Inmunohematología reside en la puesta en marcha de ingeniosos métodos para detectar las aglutininas incompletas. Estos métodos se basan en las siguientes propiedades de estas aglutininas:

1. Son capaces de provocar la aglutinación en medio coloidal.

2. En medio salino se fijan sobre los hematíes y los sensibilizan. El suero antiglobulina humano pone de manifiesto esta sensibilización.

3. Aglutinan en medio salino o albuminoso hematíes previamente tratados con un fermento proteolítico (tripsina, papaina).

4. Bloquean los receptores de los hematíes, impiéndole la acción de aglutininas completas con la misma especificidad.

A cada una de estas propiedades corresponde un "test", que será *directo* cuando pone en evidencia las aglutininas fijadas sobre los hematíes e *indirecto* si demuestra las que están libres en el suero. Estos "tests" son el de aglutinación en medio coloidal, el de aglutinación mediante la antiglobulina o "test" de Coombs, el de aglutinación de hematíes tratados con enzimas proteolíticas y los "tests" bloqueantes.

Las técnicas de estas pruebas y de las que denuncian la presencia de aglutininas completas y hemolisinas requieren un laboratorio con medios especiales y una experiencia personal. El lector a quien interesen puede encontrarlas en la monografía de DAUSSET<sup>17</sup>.

Los autoanticuerpos específicos se demuestran (SPIELMANN<sup>15</sup>) desprendiéndolos de los hematíes mediante el calor y poniéndoles, mediante las pruebas indirectas, frente a hematíes que contengan los diversos antígenos conocidos.

Nosotros nos ocuparemos de otras técnicas que, si bien no son tan precisas, son de más fácil ejecución. Así la presencia de anticuerpos incompletos sobre los hematíes se puede demostrar viendo cómo sedimentan éstos en una solución de dextrán al 6 por 100 (BLESSING y HENI<sup>18</sup>). Para ello se toman 2 c. c. de sangre como para una velocidad de sedimentación corriente y se separa el plasma. Se lavan los hematíes tres veces con suero fisiológico y, a continuación, se mezclan cuidadosamente 0,6 c. c. de hematíes, 0,4 c. c. de suero fisiológico y 1 c. c. de dextrán al 6 por 100. Se carga una pipeta de Westergren con la mezcla y se lee como una V. S. G. corriente. Si los hematíes están sensibilizados, o lo que es lo mismo, si el "test" de Coombs directo es positivo, a los treinta minutos la sedimentación es de 90 mm. al menos y si no de 40 mm. como máximo. La prueba es muy sensible tanto en clínica como en condiciones experimentales (WAGNER y NEUN<sup>20</sup>).

Las autoaglutininas al frío impiden realizar las investigaciones corrientes de laboratorio como contejo de hematíes, extensión de sangre, determinación del grupo sanguíneo y de la V. S. G., si la temperatura ambiente, como es normal, es inferior a 30°. En efecto, en estas condiciones los hematíes aglutinan espontánea y rápidamente.

El mismo fenómeno se puede observar "in vivo" estudiando la circulación capilar en la esclerótica, previamente enfriada (MARMONT y otros<sup>21</sup>), o bien indirectamente del siguiente modo (SCHUBOTHE<sup>1</sup>): Se provoca con agua caliente una hiperemia en la mano o en el antebrazo; se aplica una barrita de hielo sobre un punto determinado y se mantiene con una ligera presión, durante un par de minutos. Al retirarla la palidez persiste durante varios minutos, mientras que en el sujeto normal la zona isquémica se enrojece de nuevo a los pocos segundos.

Estos mismos fenómenos se observan en la crioglobulinemia, anomalía plasmática consistente en la presencia de proteínas séricas que coagulan a temperaturas inferiores a la corporal y con el calor se redissuelven. Pero en este caso (BERNDT<sup>22</sup>), a diferencia de la enfermedad por aglutininas frías, no se trata de una auténtica aglutinación, sino de

coágulos proteicos que, eventualmente, engloban hematíes. El examen microscópico es indispensable para la interpretación correcta.

Junto a ciertos anticuerpos hay siempre opsoninas —no está aún decidido (MÜLLER<sup>23</sup>) si el efecto opsonizante es ejercido por los mismos anticuerpos o por opsoninas independientes—; pues bien, si logramos demostrar este efecto opsonizante quedará demostrada, indirectamente, la existencia de tales anticuerpos. La opsonización se pone de manifiesto mediante la prueba de Ehrlich, modificada y estandarizada por SCHUBOTHE<sup>24</sup> y<sup>25</sup>. Consiste esta prueba en introducir un dedo, en cuya base se ha colocado previamente un tortor, en agua a la temperatura apropiada y hacer extensiones con la sangre del pulpejo de este dedo; en ellas se podrá observar la eritrofagocitosis, a cargo de los monocitos, polinucleares y eosinófilos. La temperatura a que debe estar el agua y el tiempo de permanencia del dedo en ella son: para la enfermedad por aglutininas frias, treinta minutos a 20° y, a continuación, diez minutos a 40° (según BAUMGARTNER<sup>6</sup>, diez minutos en agua helada y luego calentar lentamente durante otros veinte minutos); para las aglutininas calientes, treinta minutos a 40°; para la hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner, diez minutos en agua helada y, a continuación, agua caliente. Téngase presente que este fenómeno se observa también en la hemoglobinuria paroxística nocturna, en la eritroblastosis fetal y en algunos accidentes transfusionales (MIESCHER<sup>26</sup>).

Finalmente, la hemolisina bifásica de la hemoglobinuria paroxística al frío se puede demostrar también indirectamente con la ya citada prueba del trocito de hielo; en la zona de contacto del hielo aparece un habón urticarial (SCHUBOTHE<sup>1</sup>).

**CLÍNICA.**—Los autoanticuerpos ya descritos no aparecen aislados, sino en combinaciones características, dentro de las cuales uno o más son fundamentales en la génesis de la anemia o en la configuración de su apariencia clínica, y los demás, accesorios.

Algunos síntomas, que para evitar repeticiones vamos a enumerar a continuación, son comunes a todas las formas clínicas. En efecto, siempre se trata de una anemia ligeramente macrocitaria, debido al predominio de elementos jóvenes en sangre periférica, y esferocítica; los hematíes, alterada su membrana por los anticuerpos, adoptan esta forma, previa a la hemólisis. La resistencia osmótica y mecánica está disminuida, así como el tiempo de incubación en la estufa necesario para que se lleve a cabo la hemólisis (CAROLI y cols., cit. por DAUSSET<sup>17</sup>). La palidez, cansancio, disnea, taquicardia y demás manifestaciones que dependen directamente de la anemia, están en relación con la intensidad de ésta.

La destrucción sanguínea exagerada trae consigo la hiperbilirrubinemia y, en su caso, la ictericia. Aumenta sobre todo la bilirrubina indirecta. Las heces son pleocrómicas y se encuentra abundante urobilina en orina.

Es una anemia hiperregenerativa, es decir, en médula ósea se observan más formas rojas inmaduras que en condiciones normales, y el número de reticulocitos, tanto en médula como en sangre periférica, está aumentado.

El número de leucocitos, salvo durante la crisis hemolítica en que hay leucocitosis, permanece invariable, así como el de plaquetas. La V. S. G. está constantemente acelerada.

El bazo suele estar ligeramente aumentado de ta-

maño, debido a la hiperfunción que supone para él una hemólisis activa.

En la clínica encontramos las cuatro formas siguientes de anemia hemolítica adquirida:

1. *Anemia hemolítica por autoanticuerpos cálidos o de Hayem-Widal o Widal-Abrami*, de los autores franceses. Es también conocida como *anemia de tipo Loutit*, por ser éste el autor que, en 1946, con BOORMAN y DODD<sup>27</sup>, demostró su carácter autoinmunológico; para ello empleó la técnica que, poco antes, habían aplicado COOMBS, MOURANT y RACE al estudio de la eritroblastosis fetal.

Un 70-80 por 100 de todos los casos de anemia hemolítica adquirida se deben a autoanticuerpos cálidos (DAUSSET<sup>17</sup>). Se observa en todas las edades con ligero predominio del sexo femenino (SCHUBOTHE<sup>1</sup>).

Hay una forma esencial (70 por 100 de los casos, según DAUSSET<sup>17</sup>), y otra sintomática, casi siempre de proliferaciones de los sistemas linfoide y reticular. Pero también de hepatitis, cirrosis, lupus eritematoso, quiste dermoide de ovario, periarteritis nodosa, metástasis cancerosas, linfogranulomatosis benigna, siembras tuberculosas, coleistitis supurada y otras supuraciones agudas o crónicas e infecciones por el virus de Newcastle, el Coxackie A, el de la mononucleosis infecciosa y otros; hay que advertir que no siempre aparece clara la relación de causa a efecto entre la enfermedad fundamental y los autoanticuerpos responsables de la anemia (DAUSSET<sup>17</sup>).

Ambas formas, esencial y sintomática, pueden ser agudas o crónicas. La diferencia entre forma aguda y crónica está dada por el comienzo, pues si éste fué agudo, la enfermedad tiende espontáneamente a la cronicidad. Y ya la fase crónica no se diferencia en nada de la forma primitivamente crónica, caracterizada por largas remisiones, en que sólo se observan ligeros estigmas de hemólisis, aunque siempre anticuerpos fijos a los hematíes o libres en el suero, y exacerbaciones episódicas, que ponen en peligro la vida del enfermo.

Para las fases agudas, que siempre cursan con leucocitosis y la mayor parte de las veces con fiebre, se ha acreditado la denominación de *anemia de Leiderer*. También la *anemia de Dike-Young*, hipercrómica, observada en viejos, pertenece casi siempre a este grupo. Ambas pierden su individualidad en las publicaciones más recientes.

Como complicaciones se han descrito (DAUSSET<sup>17</sup>, BEICKERT<sup>28</sup>) cálculos biliares, púrpuras trombopénicas, síndromes nerviosos complejos y anemia arregenerativa, por ataque directo de los anticuerpos a las formas jóvenes e inmaduras de la médula ósea.

Los anticuerpos responsables de la anemia son las aglutininas cálidas incompletas. Junto a ellas se suelen encontrar, como anticuerpos secundarios, opsoninas, aglutininas cálidas completas, aglutininas frías completas e incompletas y hemolisinas cálidas.

2. *La anemia hemolítica por aglutininas frías o enfermedad de las aglutininas frías* de los alemanes puede ser también esencial o sintomática. En este último caso reconoce como enfermedad fundamental o una infección viral, casi siempre neumonía a virus, o con menos frecuencia, una proliferación de los sistemas reticuloendotelial y linfoide. El enfermo acude al médico, en la forma esencial, varios años después del comienzo de la enfermedad; por ello no se registra el accidente infeccioso inicial determinante, que es de suponer que exista y que puede ser simple afección gripeal (SCHUBOTHE<sup>1</sup>).

La forma sintomática suele ser aguda; en la se-

gunda o tercera semana de la neumonía hacen su aparición brusca los síntomas capitales: anemia y hemoglobinuria, no constante. En unas semanas, a lo más meses, cura espontáneamente.

La forma esencial, al contrario, es casi siempre crónica. El enfermo, que pasa relativamente bien los meses cálidos del año, al llegar los fríos se ve obligado a recluirse en una habitación caliente por la cianosis de las partes acras (dedos, orejas, nariz, barbilla) que, en casos excepcionales, puede llevar a la gangrena; y es que los aglutinados de hematies enlentecen e, incluso, interrumpen la circulación en los capilares superficiales. En los meses fríos se observa una anemia discreta y, esporádicamente, crisis hemolíticas que nunca muestran reacción general anafláctica (SCHUBOTHE<sup>1</sup>). La enfermedad acompaña al paciente a lo largo de toda su vida. Se registra cierta preferencia por las personas de edad avanzada.

En la anemia hemolítica por aglutininas frías pueden ser positivas inespecíficamente las reacciones de la lúes.

Anticuerpos principales son la aglutinina fría completa (título entre 1:2.000 y 1:100.000 y amplitud térmica al menos hasta 30°) y la hemolisina fría, que actúa en medio ácido; les acompañan opsoninas y aglutininas frías incompletas.

3. *Hemoglobinuria paroxística al frío*. El paciente a la temperatura corriente aparece como normal. Pero si se enfria intensamente y tras un período de latencia cuya duración oscila entre quince minutos y algunas horas, experimenta un fuerte escalofrío con ascenso febril y dolores musculares, sobre todo lumbar, y abdominales. En la zona enfriada aparecen placas de urticaria, debidas a que la hemolisina bitérmica reacciona también con elementos del conjuntivo vascular (SCHUBOTHE<sup>1</sup>).

En las próximas veinticuatro horas se eliminan orinas intensamente hemoglobinúricas, y durante unos días el enfermo muestra un tinte subictérico. Hay también formas frustradas.

Durante el acceso, que puede ser provocado (prueba de Rosenbach), disminuye el número de leucocitos y, aunque menos, también el de plaquetas. JORDAN y cols.<sup>29</sup> han comprobado (*in vivo* y *in vitro*) que el momento en que la leucopenia es máxima coincide, a más de con la hemólisis máxima, con la eritrofagocitosis más intensa; por ello creen que la leucopenia se debe a que las células fagocitadoras, polinucleares, monocitos y eosinófilos, son retiradas de la corriente circulatoria una vez han atrapado su presa; y, en efecto, la leucopenia cursa con linfocitosis relativa.

Los hematies perdidos son recuperados rápidamen-

te y, así, la anemia es absolutamente excepcional.

La hemoglobinuria paroxística al frío es una manifestación de la sífilis tardía, aunque se han descrito algunos casos, siempre dudosos (SCHUBOTHE<sup>1</sup>), "no sifilíticos". Se puede afirmar que, espontáneamente, no cura nunca.

La hemolisina bitérmica de Donath-Landsteiner es el anticuerpo fundamental; es curioso que durante la fase fría o de fijación del anticuerpo el "test" de Coombs es positivo, traduciendo, al parecer, esta fijación (JORDAN y cols.<sup>30</sup>). Las opsoninas, responsables de la eritrofagocitosis, son secundarias. PETERSON y WALFORD<sup>31</sup> encontraron en un caso una hemolisina ácida, termolábil.

4. *Anemias hemolíticas hemolisínicas*. Son las anemias hemolíticas adquiridas peor conocidas. Afectan sobre todo a niños, en forma aguda; es digno de mención que faltan indicios de regeneración tanto en sangre periférica como en médula ósea (DAUSSET<sup>17</sup>). Este mismo autor ha tenido ocasión de observar un caso crónico, también en un niño.

Junto a la hemolisina cálida monotérmica se observa un efecto opsonizante del suero. En los casos de DAUSSET<sup>2</sup> el suero del paciente mostraba poder anticomplementario.

No es nada fácil decidir ante un caso concreto de anemia hemolítica si se trata de una forma adquirida o constitucional. Es más, las formas mixtas (WOLF y SWOBODA<sup>32</sup> y otros) no son raras. La deformación y la disminución de la resistencia de los hematies son ciertamente más acusadas en la forma constitucional, pero también se ven en la adquirida. La falta de tara familiar y de anomalías constitucionales (cráneo en torre, defectos en la implantación de los dientes, ulcus cruris, etc.) es un dato a favor de la forma adquirida. Pero sólo el estudio del tiempo de supervivencia de los hematies transfundidos, mediante la técnica de ASHBY o el cromo radioactivo (Cr<sup>51</sup>), autoriza a sentar un diagnóstico firme. El método de ASHBY o aglutinación diferencial consiste en inyectar hematies que, en cuanto a su composición antigenica, sean distintos de los propios, aunque compatibles. Con un suero que aglutine los hematies propios, mas no los inyectados, se calcula la supervivencia de estos últimos. Esta supervivencia, que normalmente es de cien-ciento veinte días, está acortada cuando se inyectan hematies normales a enfermos de anemia hemolítica adquirida. Los hematies de pacientes de anemia hemolítica congénita desaparecen rápidamente de la sangre de sujetos sanos. El siguiente esquema, tomado de la revisión de WOLF<sup>33</sup>, ilustra sobre las posibilidades que ofrece la aglutinación diferencial mejor que una larga descripción (fig. 1):

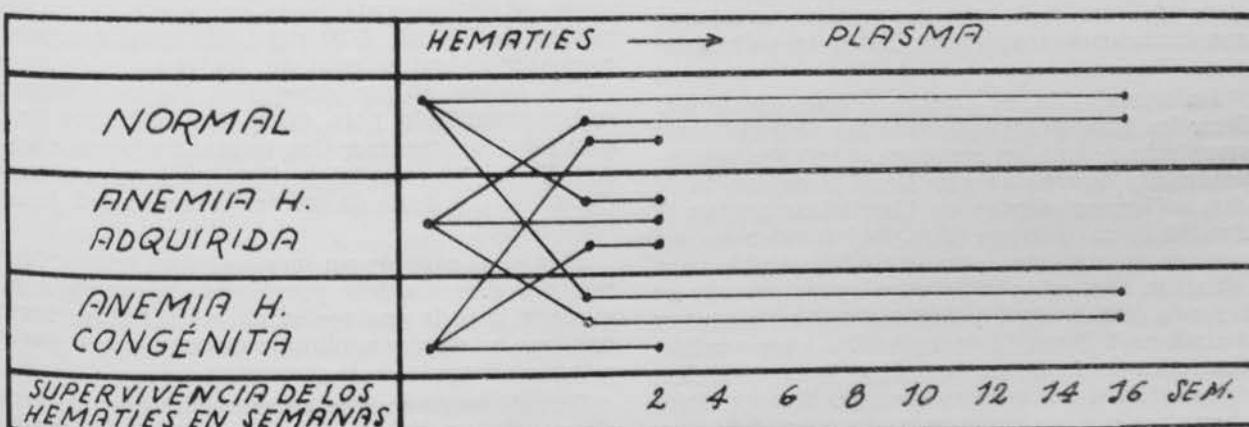


Fig. 1.

En último extremo (WOLF<sup>32</sup>, REMY<sup>34</sup>) se puede acudir a la prueba terapéutica: el fracaso de un tratamiento correctamente llevado con ACTH, cortisona o prednisona habla a favor de la forma constitucional.

La anemia hemolítica por autoanticuerpos fríos se ha confundido, a veces, con la acrocanosis vasoneurótica; mas esta última suele limitarse a las extremidades, no siempre afecta por igual a todos los dedos, el enfriamiento no juega un papel tan decisivo y no obedece tan rápidamente al calor (SCHUBOTHE<sup>1</sup>). El estudio del cuadro clínico y, sobre todo, de la serología, permite excluir las ictericias hepáticas y obstructivas, hemólisis tóxicas y alérgicas, hemoglobinuria paroxística nocturna tipo Marchiafava-Micheli, hemoglobinuria de las marchas y mioglobinuria aguda. Lo mismo se puede decir en cuanto al diagnóstico diferencial entre las distintas formas, ya dentro de las anemias hemolíticas adquiridas. No se debe olvidar que anticuerpos anti-D fijados sobre hematies Rh+ transfundidos pueden dar origen a un "test" de Coombs positivo, induciendo, falsamente, a creer en la existencia de una anemia hemolítica adquirida (DAUSSET<sup>17</sup>). Quizá por esta razón algunos de los casos publicados como anemias hemolíticas por autoanticuerpos sean falsos.

**TRATAMIENTO.**—Antes de entrar en el tratamiento dedicaremos unas palabras al pronóstico. La impresión que se obtiene del estudio de los casos publicados es que el pronóstico de las anemias por autoanticuerpos cálidos es serio, con una mortalidad de 37,1 por 100 en la serie de DAUSSET<sup>17</sup>; el tratamiento moderno, correctamente aplicado, promete mejorarla. La anemia hemolítica por autoanticuerpos fríos y la hemoglobinuria paroxística al frío no amenazan a la vida, pero convierten al paciente, durante los meses fríos del año, en un inválido. La anemia hemolítica hemolisínica es poco y mal conocida para sentar conclusiones a este respecto.

La primera medida del tratamiento será combatir a fondo la enfermedad fundamental, en las formas sintomáticas, y poner al enfermo en las condiciones de medio ambiente óptimas: en primer lugar, evitar enfriamientos, cuando éstos puedan ser nocivos. Siempre evitar aquellas circunstancias que estimulan al S. R. E. a la producción de anticuerpos, tales como esfuerzos corporales, tratamientos con células frescas, radiaciones e infecciones; en este sentido sería desaconsejable la transfusión, pues al obligar al S. R. E. a metabolizar los hematies introducidos supone un estímulo del mismo (K. WAGNER<sup>35</sup>).

Todavía no disponemos de un tratamiento definitivo, causal. Pero sí de uno sintomático, orientado en tres direcciones, muy eficaz. Estas tres direcciones son:

1. *La transfusión de sangre.* Tiene por objeto sustituir los hematies perdidos. Pero tiene el serio inconveniente de que los hematies aportados son inmediatamente destruidos y se tiene la impresión de que los antígenos puestos en libertad aumentan la producción de anticuerpos (WIENER<sup>36</sup>). Además, con el suero se aporta complemento, indispensable para la actuación de ciertos autoanticuerpos; por ello se recomienda (SCHUBOTHE<sup>1</sup>, BAUMGARTNER<sup>6</sup>, BETKE y colaboradores<sup>7</sup>, BOCK<sup>37</sup>) transfundir, a ser posible, concentrados de hematies lavados. Como es lógico, si alguno de los anticuerpos es específico se elegirán hematies que no contengan el antígeno correspondiente.

2. *La ACTH y la cortisona ejercen una influencia beneficiosa indudable y es curioso que en un caso en que fracasó la cortisona la ACTH tuvo éxito (MEYER y RITZ<sup>38</sup>). Lo mismo cabe decir (REMY<sup>34</sup>) de la prednisona, con la ventaja de que se administran dosis más bajas y apenas tiene acciones secundarias desagradables. En lo que no están de acuerdo los autores es en el modo de acción: estímulo de la eritropoyesis (DAUSSET<sup>17</sup>, GROS<sup>39</sup>); freno de la producción de anticuerpos (DAVIDSON y SPURRIER<sup>40</sup>, REIMER<sup>41</sup>); impedir la reacción antígeno-anticuerpo (MOESCHLIN<sup>42</sup>, STEFFEN<sup>43</sup>), o lo que es lo mismo, la fijación de los anticuerpos sobre los hematies —SPEISER<sup>43</sup> quiere ver reflejado esto último en el hecho de que aumentan los anticuerpos libres con relación a los fijos, pero esto no demuestra nada, pues en primer lugar no es constante, y, además, es muy probable que los anticuerpos libres sean incapaces de fijarse sobre los hematies y, por tanto, de dañarlos (HENI y BLESING<sup>19</sup>)—; por último, se ha supuesto también (MEYERS y otros<sup>44</sup>, FORSTER y MOESCHLIN<sup>45</sup>) que la acción de estas hormonas se desarrolla sobre los macrófagos que han de fagocitar los hematies alterados por los anticuerpos y sobre los sistemas fermentativos encargados de disolverlos; este mecanismo, que muy bien puede ser múltiple, es, en último extremo, desconocido.*

BETKE<sup>7</sup> advierte del peligro que supone administrar ACTH, que favorece la difusión del virus, en casos de infección por estos agentes.

3. *Esplenectomía.* Se basa en un hecho cierto, cual es la intervención decisiva del bazo en la síntesis de anticuerpos y en la hemocateresis, y en otro hipotético, la inhibición esplenógena de la médula ósea, que sólo en algún caso aislado puede ser real.

La cortisona y la esplenectomía son ineficaces en la hemoglobinuria paroxística al frío y en la anemia hemolítica por anticuerpos fríos, aunque en esta última se recomienda ensayar el tratamiento hormonal; la intervención en ambos casos se limita, pues, a tratar la causa si es conocida, evitar el frío y transfundir hematies lavados si la gravedad de la anemia lo exige.

Cuanto digamos a continuación se refiere, por tanto, a la anemia hemolítica por autoanticuerpos cálientes. ¿Cómo conducir el tratamiento ante un caso agudo de esta enfermedad? Resumiendo las últimas publicaciones (DAUSSET<sup>17</sup>, REMY<sup>34</sup>, etc.) se puede dar la siguiente pauta: Transfusión sólo cuando la intensidad de la anemia lo requiera y, a ser posible de hematies lavados. Comienzo inmediato con cortisona, ACTH o prednisona (dosis diarias de comienzo, 300, 150, 60-80 mg., respectivamente, disminuyendo paulatinamente hasta una dosis de mantenimiento de 50, 25, 5-10 mg.). Es muy aconsejable comenzar el tratamiento con cortisona y seguir con ACTH Depot, 40 mg. semanales. Parece ser que no es imprescindible, para evitar la atrofia por inactividad de las suprarrenales, intercalar inyecciones de ACTH en el curso del tratamiento con prednisona (REMY<sup>34</sup>). La dosis de sostén se mantendrá durante unos meses.

Mas si al cabo de un mes no se ha conseguido la remisión deseada debe practicarse la esplenectomía, siempre bajo la protección de las referidas hormonas, que se seguirán administrando durante una-dos semanas después de la operación.

De este modo se consigue un número considerable de curaciones clínicas (aún no se dispone de suficiente material para fijarlo con exactitud), que no siem-

pre serológicas, pues es característico que la clínica y la serología no van estrictamente paralelas.

Se han conseguido muy buenos resultados con mostazas nitrogenadas (HEILMEYER<sup>46</sup>); pero su empleo, en combinación con cortisona o ACTH, se limitará a los casos sintomáticos, cuando están indicadas para tratar la enfermedad fundamental (REMY<sup>34</sup>).

Otros tratamientos han sido propuestos: Piramidón (MALFANTI y TERRENI<sup>47</sup>), vitamina B<sub>12</sub> (KLEINSORGE y POHL<sup>48</sup>), torio y rayos X (EVANS y DUANE<sup>49</sup>). El hecho de que no se hayan extendido demuestra su escasa o nula eficacia.

## II. LEUCOCITOS.

**ANTICUERPOS.**—Los leucocitos son portadores de los antígenos A, B y AB, aparte de otros aún no bien identificados, de tal forma que, atendiendo a los leucocitos, se pueden individualizar también grupos sanguíneos que, parcialmente al menos, coincidirán con los de los hematíes (HOLLÄNDER y MIESCHER<sup>50</sup>, MÜLLER<sup>51</sup>). Si nos referimos a estos antígenos es porque, a consecuencia de transfusiones, pueden dar origen a inmunoisoanticuerpos, que, hoy por hoy, no estamos en condiciones de distinguir de los autoanticuerpos (DAUSSET<sup>17</sup>, HOLLÄNDER y MIESCHER<sup>50</sup>). Puesto que los enfermos casi siempre han recibido transfusiones antes de ser descubiertos los anticuerpos, sólo nos autoriza a pensar que sean autoanticuerpos el hecho de que aparecen mucho más frecuentemente en leucopénicos politransfundidos que en otros enfermos que también han recibido muchas transfusiones; aunque tampoco es imposible que los leucocitos de los leucopénicos sean anormales en cuanto a su constitución antigenica y, de este modo, esté facilitada la formación de inmunoisoanticuerpos (DAUSSET<sup>17</sup>).

Pero también se han encontrado autoanticuerpos en sujetos que no habían recibido nunca transfusiones (MIESCHER<sup>52</sup>). Sus características, perfectamente fijadas por DAUSSET<sup>2</sup>, son: termoestabilidad, amplitud térmica de 18 a 47° (óptimo, 37°); actúan a un pH de 6,5-9,2; pertenecen a la fracción γ-globulina; no consumen complemento y se pueden adsorber, eluir y transferir pasivamente; disminuyen la capacidad de fagocitar de leucocitos normales; un factor termolábil del suero les neutraliza y, hecho curioso, "in vitro" se puede comprobar su acción sobre todos los leucocitos, salvo los del paciente; quizás se deba esto último a que en la sangre del enfermo predominan los linfocitos (SCHUBOTHE<sup>1</sup>) y ya veremos que su acción se limita casi exclusivamente a los granulocitos. Estas propiedades les aseguran el carácter de verdaderos anticuerpos.

Sólo en el enfermo de ANDRE<sup>53</sup>, que padecía leucemia linfática crónica, se han podido demostrar anticuerpos específicamente antilinfocitarios.

Todo lo dicho se refiere a las autoaglutininas completas. Autoprecipitininas, que parecen actuar sobre antígenos endocelulares, han sido estudiadas por J. BERNARD y cols.<sup>54</sup> en el suero de pacientes de leucemia aguda.

Los conocimientos que de momento poseemos sobre autolisinas y autoopsoninas antileucocitarias son muy pobres.

Autoaglutininas incompletas han sido detectadas mediante la prueba de desviación de la antiglobulina, ideada por STEFFEN<sup>55</sup>.

Junto a estos anticuerpos, dirigidos contra la sustancia citoplasmática de los leucocitos y con una especificidad celular estricta, tenemos un autoanticuer-

po antinúcleo, capaz de reaccionar con más o menos intensidad con todos los núcleos celulares, ya que el substrato de su especificidad parece que son las ribonucleinas (HOLLÄNDER y MIESCHER<sup>50</sup>). Estudios muy interesantes de MIESCHER<sup>26, 56 y 57</sup> presentan a este anticuerpo antinúcleo como el responsable del fenómeno LE del lupus eritematoso. Según este autor se trataría, pues, de una opsonina. Es capaz de hacer disminuir el número de leucocitos y plaquetas y tiene él mismo carácter antigenico (MÜLLER y RANOJICIC<sup>58</sup>).

Las leucoaglutininas son idiopáticas o sintomáticas de proliferaciones de los sistemas reticular y linfoides, tuberculosis esplénica, síndrome de Felty, cáncer de mama, roseola, anemias hemolíticas adquiridas, etc. Respecto a la patogenia tienen validez las consideraciones que ya hicimos a propósito de los autoanticuerpos eritrocitarios. Como allí, no faltan autores que opinan se trata de paraproteínas que sólo casualmente aglutinan los leucocitos y, por tanto, no de verdaderos anticuerpos (MÜLLER<sup>51</sup>).

Los *anticuerpos alérgicos* merecen ser tratados aparte. Se entiende por tales aquellos anticuerpos que sólo despliegan su acción en presencia de una sustancia, casi siempre medicamento, a la cual está sensibilizado el paciente.

Se han dado varias interpretaciones al origen de estos anticuerpos:

1. La primera, la de MOESCHLIN<sup>59</sup>, el autor del descubrimiento de los anticuerpos leucocitarios cuando estudiaba la agranulocitosis por piramidón, dice que el medicamento (hapteno), uniéndose a una proteína constituye un antígeno completo, contra el cual se forma el correspondiente anticuerpo; este anticuerpo se fija sobre los leucocitos y, así, la próxima vez que entra el medicamento en el torrente circulatorio tiene lugar la reacción antígeno-anticuerpo, con su repercusión sobre el número de leucocitos. Con esta teoría es difícilmente comprensible por qué el suero del paciente es capaz de aglutinar leucocitos de sujetos normales.

2. Supone MIESCHER<sup>50 y 60</sup> que la primera parte del proceso transcurre tal como ha sido expuesta; mas la reacción antígeno-anticuerpo, según él, tiene lugar fuera de las células sanguíneas y el producto resultante de la misma es el anticuerpo definitivo. Así, el suero de un sujeto sensibilizado, pero en período de calma, adquiere propiedades aglutinantes si se le añade, "in vitro", el medicamento. Esta prueba falla en el caso del piramidón, ya que el alergeno no está representado por éste, sino por uno de los productos intermedios del proceso de su degradación en el organismo.

3. Por último, es muy posible (DAUSSET<sup>17</sup>, FRENGER y otros<sup>61</sup>) que, sencillamente, el medicamento se fije sobre los leucocitos, modificando su carácter antigenico hasta tal punto, que el organismo no los siga reconociendo como propios y elabore anticuerpos capaces de aglutinarlos. Sólo en este caso serían verdaderos autoanticuerpos.

Los anticuerpos alérgicos son específicos, adsorbibles y transmisibles pasivamente, es decir, tienen características que les acreditan como verdaderos anticuerpos (FRENGER<sup>61</sup>). A diferencia de los no alérgicos actúan lo mismo en suero no tratado que en suero previamente inactivado, cuando se los quiere demostrar "in vitro", y aglutinan los leucocitos extraños y los propios del paciente, siempre que se puedan obtener en cantidad suficiente (MÜLLER<sup>51</sup>).

Aglutininas alérgicas se han demostrado sin lugar a duda para el caso del piramidón y de la sulfopipi-

ridina (MOESCHLIN<sup>62</sup>). Pero es muy probable que constituyan el origen de gran parte de las agranulocitosis medicamentosas, ya que no de todas, pues algunas son tóxicas; y este tipo de agranulocitosis aumenta constantemente, a medida que se hace más uso de las drogas conocidas y se descubren otras nuevas. Entre estas drogas están, además del piramidón y sulfapiridina, ya citados, el suero antidiáfrico, sales de oro, salvarsán, hidantoinas, cloromictetina, irgapirina, butazolidina y derivados de la fentiazina.

Los discípulos de HEILMEYER (MÜLLER y WEINREICH<sup>63</sup>, MÜLLER<sup>51</sup>) han observado que en los casos en que la agranulocitosis es intensa y duradera, la médula ósea es pobre en elementos de la serie blanca y los anticuerpos en el suero poco abundantes; creen que, en este caso, los anticuerpos actúan en la médula misma. Al contrario, en los casos leves, y siempre al comienzo, la médula es hiperregenerativa y las aglutininas abundantes; aquí la acción de los anticuerpos se desarrolla en la periferia. También se encuentran casos mixtos. Al contrario que éstos y otros autores (ROHR<sup>64</sup>, FLEISCHHACKER<sup>65</sup>), defiende MOESCHLIN<sup>62</sup> obstinadamente que los anticuerpos actúan exclusivamente en la periferia; el decaimiento de la médula sería, para él, expresión de su agotamiento por hiperfunción.

Estudiando agranulocitosis experimentales descubrió MOESCHLIN<sup>66</sup> que los leucocitos aglutinados son destruidos en los capilares del pulmón; quizás también de hígado y bazo (FLEISCHHACKER<sup>65</sup>).

**DEMOSTRACIÓN.**—Las aglutininas completas se demuestran mediante las pruebas de aglutinación y sedimentación. La primera consiste en poner en contacto el suero del paciente y leucocitos compatibles (MIESCHER<sup>67</sup>, DAUSSET<sup>17</sup>). Como ejemplo de las pruebas de sedimentación sirva la metódica de FLEISCHHACKER<sup>65</sup>: pone este autor en un tubo de hematocrito de Wintrobe suspensión de leucocitos hasta la señal 30 y suero del paciente hasta la señal 10. Se agita, se deja en reposo diez minutos y se centrifuga durante otros veinte. Si el suero contiene aglutininas la sedimentación es más intensa que en condiciones normales.

Los anticuerpos antileucocitarios incompletos se investigan mediante la prueba de desviación de la antiglobulina de STEFFEN<sup>55</sup>, ya que, por dificultades técnicas, no se ha conseguido aún el "test" de Coombs para leucocitos. El fundamento de esta prueba es el siguiente: un suero antiglobulina humano de título perfectamente conocido se pone en contacto con los leucocitos sospechosos en un medio no albuminoso. A continuación se titula de nuevo el suero de Coombs. La pérdida de actividad del mismo es un índice de los susodichos anticuerpos.

La búsqueda del fenómeno LE es, en realidad, un "test" para demostrar autoanticuerpos antinúcleo.

BESSIS<sup>68</sup> ha descrito una técnica para el estudio simultáneo de las leucolisininas y leucopsoninas.

MIESCHER<sup>62</sup> y<sup>67</sup> demuestra las aglutininas indirectamente, inyectando suero del paciente a conejos. Si la prueba es positiva aparece una leucopenia intensa y persistente, en tanto que un suero normal o el mismo suero del paciente, si previamente se han adsorbido los anticuerpos sobre leucocitos, sólo originan una leucopenia ligera y pasajera. La autopsia del conejo muestra múltiples infartos pulmonares, debidos a la obstrucción de los capilares por conglomerados de leucocitos.

También se ha hecho la misma experiencia en individuos normales (MOESCHLIN<sup>62</sup> y otros).

En el caso de los anticuerpos alérgicos se puede poner en evidencia la especificidad del fármaco provocando, siempre con suma prudencia, una crisis de agranulocitosis, mediante la administración de una dosis mínima.

**CLÍNICA.**—Las leucopenias por autoanticuerpos sintomáticas no suelen modificar apreciablemente el cuadro clínico de la enfermedad fundamental. Si lo hacen es porque aparecen las conocidas complicaciones sépticas, sobre todo las úlceras de la mucosa bucal. Algo semejante puede decirse de las formas idiopáticas, más frecuentes en personas de cincuenta a sesenta años; casi siempre la leucopenia forma parte de una pancitopenia (DAUSSET<sup>17</sup>). Es característico que sobre todo disminuyan los granulocitos. La médula ósea no ofrece una imagen constante, pues puede ser rica por compensación, o pobre por agotamiento o por acción directa de los anticuerpos sobre sus elementos.

Este tipo de leucopenias (lo mismo las sintomáticas que las idiopáticas) muestra una evolución crónica y no es excepcional la curación espontánea, completa, es decir, serológica y clínica, o sólo clínica.

FLEISCHHACKER<sup>65</sup> ha tenido ocasión de observar un caso de agranulocitosis periódica por autoanticuerpos leucocitarios completos e incompletos. Todos los meses, coincidiendo con el período, disminuían brutalmente los granulocitos y aparecían úlceras necróticas en la boca. En los casos de agranulocitosis por anticuerpos alérgicos existe casi siempre una minusvalía funcional de la médula ósea, originada, por ejemplo, por una infección focal (MIESCHER<sup>50</sup>). Tras un período de latencia, que dura entre unos minutos y ocho horas (SCHUBOTHE<sup>1</sup>), después de la toma del medicamento asciende la temperatura a los alrededores de 40° y en seguida aparecen las necrosis de mucosas. Son frecuentes graves disturbios digestivos y afectación intensa del aparato circulatorio, con colapso. Pronto son demostrables también las aglutininas (Voss y otros<sup>69</sup>). Se cuentan entre 500 y 1.000 leucocitos, de ellos la mayoría linfocitos. La médula ósea no es característica, aunque casi constantemente muestra escasas formas blancas. Si se retira el medicamento en unos días se recupera el número de leucocitos y desaparecen los anticuerpos; la reparación de la médula ósea requiere unas semanas. Si, por el contrario, se sigue administrando el medicamento, el enfermo fallece en un grave cuadro séptico.

Debe prestarse atención a los pequeños síntomas, pues la enfermedad puede cursar larvada y tener, no obstante, funestas consecuencias (SCHUBOTHE<sup>1</sup>).

Siempre hay que hacer el diagnóstico diferencial con las otras formas de agranulocitosis (tóxicas, aplásicas, esplenógenas); sólo la demostración de los anticuerpos es definitiva. Debe tenerse en cuenta que, como ha comprobado DITTRICH<sup>70</sup> en el servicio del Prof. FLEISCHHACKER, hoy el número de leucocitos en muchos individuos normales es inferior a 6.000, hasta 3.000 y 2.000.

**TRATAMIENTO.**—Con el mismo fundamento que en las anemias por autoanticuerpos se manejan ACTH, cortisona y prednisona (150, 300 y 80 mg. diarios, respectivamente), transfusiones y la esplenectomía. Como allí en las formas sintomáticas lo esencial es tratar la enfermedad fundamental. Las transfusiones, aparte de que sólo son un medio paliativo, pueden originar si se abusa de ellas una hemocromatosis (BRAUNSTEINER<sup>71</sup>). Realmente útiles son, pues,

las hormonas suprarrenales, y si es precisa, la esplenectomía.

En la agranulocitosis por anticuerpos alérgicos la primera medida a tomar es retirar el fármaco responsable y advertir del peligro que se corre en caso de usarlo de nuevo. La transfusión apenas si tiene razón de ser, pues los leucocitos, que ya de por sí tienen un tiempo de supervivencia muy corto, serían inmediatamente destruidos. Lo fundamental es comenzar tan pronto como sea posible con ACTH o cortisona y, a la vez, administrar dosis altas de antibióticos, para prevenir o curar las complicaciones sépticas. Los resultados son excelentes (SCHULTEN<sup>72</sup>, KINDT<sup>73</sup>). Por tratarse de un episodio agudo la esplenectomía no tiene razón de ser en este caso.

### III. PLAQUETAS.

**ANTICUERPOS.**—La repetida observación de un síndrome hemorrágico en pacientes de anemia hemolítica adquirida y en recién nacidos de madres con enfermedad de Werlhof, condujo al descubrimiento de los autoanticuerpos trombocitarios.

Las aglutininas completas, que ejercen la aglutinación sin más, son termorresistentes, con gran amplitud térmica y de pH, adsorbibles y eluibles. Pertenecen a la fracción  $\gamma$ -globulina (DAUSSET<sup>17</sup>). Junto a ellas suelen encontrarse aglutininas incompletas, puestas de manifiesto con el "test" de Coombs para plaquetas (KOLLER y cols.<sup>74</sup>). RUGGIERI<sup>75</sup> ha descrito autoprecipitininas trombocitarias. En el suero de un paciente de púrpura trombopenia encontró MIESCHER<sup>26</sup> una opsonina antitrombocitaria.

Como las plaquetas, al igual que los leucocitos, además de poseer los antígenos ABO es probable que sean portadoras de antígenos propios que, en su día, permitirán distinguir grupos sanguíneos trombocitarios, se corre también el riesgo de confundir autoanticuerpos e inmunoanticuerpos.

Es fácil demostrar "in vitro" que estos anticuerpos son pananticuerpos, ya que aglutinan plaquetas de todos los grupos sanguíneos, pero no es tan fácil demostrar, en iguales condiciones, que también son autoanticuerpos, debido a que es muy difícil aislar de la sangre del enfermo la cantidad necesaria de plaquetas. Para subsanar este inconveniente se ha recurrido a diversos artificios (PFEIFFER<sup>76</sup>).

A parte de en pacientes de trombopenia idiopática, aguda y crónica (lo mismo que en recién nacidos cuyas madres padecen esta última enfermedad), y de anemia hemolítica adquirida, se han encontrado anticuerpos antiplaquetas en casos de lupus eritematoso, pancitopenias, trombopenia por desplazamiento de la médula ósea (carcinomatosis, leucemia, etcétera) y por esplenomegalia primitiva. Incluso en sujetos normales se han hallado panaglutininas antiplaquetas, de tipo frío (DAUSSET<sup>17</sup>).

Sobre el origen de estos anticuerpos nada se puede añadir a lo dicho a propósito de los hematies y leucocitos.

Anticuerpos alérgicos antiplaquetas ocurren en el curso de tratamientos con sedormid (a propósito de este fármaco comenzó con ACKROYD<sup>78</sup> el estudio de los anticuerpos alérgicos), quinina, quinidina, sales de oro, pirazolona, sulfamidas, antazolidina, metil-fenil-sucinimida, etc. La lista de fármacos peligrosos en este sentido aumenta constantemente. Estos anticuerpos alérgicos reúnen las condiciones que se exige a un anticuerpo para considerarle como tal. En cuanto a su génesis se podría trasladar aquí lo

dicho al hablar de los anticuerpos alérgicos antileucocitarios.

Las aglutininas no consumen complemento ni para fijarse a las plaquetas ni para aglutinarlas. Mas las plaquetas, una vez aglutinadas, sufren un proceso lítico, y en esta fase si que es necesario el complemento (DAUSSET<sup>17</sup>). Junto a este mecanismo fundamental quizás contribuyan los leucocitos, fagocitando las plaquetas opsonizadas, a disminuir su número. Bajo el influjo de estos anticuerpos los megacariocitos de la médula ósea, que ofrecen imágenes degenerativas, dejan de formar plaquetas (WEINREICH<sup>79</sup>, DAMASHEK<sup>80</sup>).

**DEMOSTRACIÓN.**—Las técnicas son delicadas, ya que han de tomarse medidas especiales para evitar la tendencia espontánea de las plaquetas a aglutinarse.

Las aglutininas completas se demuestran poniendo en contacto el suero del enfermo y plaquetas de sujetos normales de grupos sanguíneos compatibles. La lisis subsiguiente a la aglutinación se puede comprobar contando el número de plaquetas, por turbidometría o directamente al microscopio. Con este último procedimiento se puede poner de manifiesto, a la vez, un eventual efecto opsonizante.

Las aglutininas incompletas se detectan mediante el "test" de Coombs para plaquetas, directo e indirecto, y la prueba de desviación de la antiglobulina.

Indirectamente, inyectando suero del paciente excepcionalmente a voluntarios sanos y corrientemente a conejos, se puede poner de manifiesto la existencia de autoanticuerpos contra las plaquetas. Siempre debe hacerse simultáneamente un control, que debe resultar negativo, con el mismo suero, previamente adsorbido sobre plaquetas normales. Para poder considerar positiva la prueba se requiere conseguir una trombopenia considerable y sostenida. El estudio de la supervivencia de plaquetas normales transfundidas al paciente, que también se ha propuesto, no ofrece suficientes garantías (HARRINGTON<sup>81</sup>).

Recientemente se trabaja con un ingenioso procedimiento, consistente en cargar hematies, previamente tratados con tanino, con antígeno de plaquetas; los hematies así preparados aglutinan en presencia de los anticuerpos contra plaquetas. Por ello se la llama prueba de hemaglutinación pasiva. Desgraciadamente, esta prueba no es específica. Parece estar en relación con los fenómenos de fibrinolisis (DAUSSET<sup>17</sup>).

El diagnóstico retrospectivo de las aglutininas alérgicas se puede hacer añadiendo al suero el medicamento sospechoso en cantidades tales que se alcance una concentración semejante a la que existe en el suero del sujeto tratado con el mismo medicamento, y observando el efecto aglutinante subsiguiente. O bien, administrando una dosis mínima del medicamento en cuestión y controlando el número de plaquetas, que descenderá si el resultado es positivo.

Cuantos detalles técnicos se deseen se pueden encontrar en la obra de DAUSSET<sup>17</sup>.

**CLÍNICA.**—Recién nacidos de madres con trombopenia por autoanticuerpos presentan inmediatamente después del nacimiento un síndrome trombopenico debido, sin duda, a los autoanticuerpos maternos que han atravesado la placenta. El pronóstico es bueno, pues, espontáneamente, del segundo al décimo día comienza a aumentar el número de plaquetas, para normalizarse en unas semanas (SAUER y VAN LOGHEM<sup>82</sup>, VERSTRAETE y VAN DEN BROUCKE<sup>83</sup>).

El cuadro de la púrpura trombopénica idiopática por autoanticuerpos es, exactamente, el de la enfermedad de Werlhof. Es característico de la forma crónica de esta enfermedad la evolución a brotes, que en las mujeres a menudo coinciden con el período. En unos casos dominan el cuadro clínico los síntomas cutaneomucosos (petequias y equimosis) y en otros las hemorragias.

También se han descrito púrpuras trombopénicas agudas por autoanticuerpos (DAUSSET<sup>84</sup>, MANNHEIMER y cols.<sup>85</sup>). No se puede descartar que algunos de los casos publicados como forma aguda fueran simplemente agudizaciones de una forma crónica (HOLLÄNDER y MIESCHER<sup>50</sup>).

En los casos sintomáticos, a las manifestaciones de la enfermedad fundamental viene a sumarse la púrpura trombopénica; el curso de esta última depende del de la enfermedad fundamental.

Cuando la trombopenia es debida a los llamados anticuerpos alérgicos los síntomas aparecen de seis a veinticuatro horas (DAUSSET<sup>17</sup>) después de la toma del medicamento responsable. En el momento en que se retira éste se inicia la recuperación.

Siempre el número de plaquetas es inferior a 100.000. En la forma aguda los megacariocitos de la médula ósea suelen estar disminuidos; en los restantes casos aumentados, pero siempre mal granulados y sin tendencia a la formación de plaquetas. Los tiempos de sangría, de retracción del coágulo y de consunción de protrombina están alargados. El Rumpel-Leede, sobre todo en las formas agudas, es positivo, lo que encuentra su explicación en el hecho, comprobado por ACKROYD<sup>78</sup>, de que existe cierta identidad antigenica entre las plaquetas y el endotelio capilar.

Sin demostrar previamente la presencia de autoanticuerpos en el suero no se puede afirmar que éstos sean la causa de la trombopenia. Esto se consigue en un tanto por ciento de los casos de enfermedad de Werlhof, variable según los autores y los métodos utilizados, entre el 14 por 100 (DAUSSET<sup>17</sup>) y el 60-70 por 100 (HARRINGTON<sup>86</sup>). No siempre cursan paralelos el título de anticuerpos y el número de plaquetas, aunque PFEIFFER<sup>87</sup> ha comprobado un paralelismo estricto en 4 de sus pacientes.

Hay que hacer el diagnóstico diferencial entre estas púrpuras y las de origen vascular, coagulopatías, aplasias medulares, inhibición medular de origen esplenógeno y las raras trombopatías del tipo de la tromboastenia de Glanzmann. La demostración de los autoanticuerpos es decisiva.

**TRATAMIENTO.**—Rigen los mismos principios expuestos con motivo de las anemias hemolíticas adquiridas.

Las transfusiones, aun de sangre enriquecida en plaquetas, tienen un efecto dudosamente eficaz. Además cabe la posibilidad de la transformación de isoimmunoanticuerpos en autoanticuerpos; una observación de STEFANINI<sup>88</sup> podría interpretarse en este sentido.

La ACTH y la cortisona, además de su posible intervención en el proceso inmunológico, refuerzan la pared capilar (WEINREICH<sup>79</sup>).

Con la esplenectomía se elimina un órgano importante en la formación de anticuerpos que, además, tiene la misión de destruir las plaquetas cargadas de autoaglutininas (PFEIFFER y otros<sup>76</sup>).

En las formas alérgicas es fundamental retirar la droga e informar al enfermo para que no la vuelva a tomar camuflada en un preparado comercial. Ade-

más se puede instaurar una cura con ACTH o cortisona.

En los restantes casos, a más de tratar la enfermedad fundamental, si existe, se recomienda ensayar con las hormonas corticales y, si es preciso, llevar a cabo la esplenectomía, administrando ACTH en el pre y postoperatorio.

#### IV. AUTOANTICUERPOS Y PAN CITOPENIAS.

Hemos visto cómo en el curso de ciertas enfermedades aparecen ocasionalmente autoanticuerpos contra alguna de las tres series celulares de la sangre; dentro de lo poco que a este respecto se conoce, se supone que el origen de estos autoanticuerpos es idéntico, independientemente de que vayan a atacar a hematíes, leucocitos o plaquetas. Por ello no es de extrañar que en un mismo enfermo aparezcan autoanticuerpos contra cada una de las series de células sanguíneas. También hay descritos casos en que, sin justificación alguna, existen los tres tipos de anticuerpos; ello contribuye a aclarar, parcialmente, el oscuro problema de las pancitopenias idiopáticas. Los casos de pancitopenia por autoanticuerpos descritos hasta ahora son pocos (DAUSSET<sup>2</sup>, J. BERNARD<sup>89</sup>, MÜLLER y WEINREICH<sup>90</sup>).

Lo más interesante de estas pancitopenias por autoanticuerpos es que con el tratamiento oportuno, ya expuesto, el pronóstico, de otra forma infausto, es relativamente bueno (MÜLLER y WEINREICH<sup>90</sup>).

#### BIBLIOGRAFIA

1. SCHUBOTHE, H.—Klinik der Gegenwart. Tomo I. Urban & Schwarzenberg, 1955. Munich-Berlin.
2. J. DAUSSET.—Schweiz. med. Wschr., 83, 1.037, 1953.
3. WAGLEY, P. D., y CASTLE, W. B.—Proc. Soc. exp. Biol. & Med., 72, 411, 1949.
4. DEIBEL, R.—Klin. Wschr., 35, 265, 1957.
5. STEFFEN, C.—Wien. klin. Wschr., 68, 865, 1956.
6. BAUMGARTNER, W.—Schweiz. med. Wschr., 85, 1.157, 1955.
7. K. BETKE, H. RICHARZ, H. SCHUBOTHE y O. VIVELL.—Klin. Wschr., 31, 273, 1953.
8. SCHMIDT, H.—Cit. STEFFEN (5).
9. H. SCHUBOTHE.—Discusión del trabajo de DAUSSET (2).
10. H. H. HENNEMAN.—Zeitsch. für Klin. Med., 154, 68, 1956.
11. MUIRHEARD, E. E.; GROVES, M., y BRYAN, S.—J. Clin. Invest., 33, 1.700, 1954.
12. WEINER, W., y otros.—Brit. Med. J., 2, 125, 1953.
13. DACIE, J. V.—Sang., 25, 675, 1954.
14. VAN LOGHEM, J. J.; VAN DER HART, M.—Vox Sanguinis, 4, 129, 1954.
15. WILLI SPIELMANN.—Klin. Wschr., 34, 248, 1956.
16. H. CH. MEUL.—Blut, 3, 270, 1957.
17. JEAN DAUSSET.—Immuno-hematologie biologique et clinique. Flammarion, 1956. Paris.
18. K. BLESSING y F. HENI.—Die Medizinische, 38, 1.229, 1953.
19. F. HENI y K. BLESSING.—Klin. Wschr., 32, 481, 1954.
20. K. WAGNER y H. NEUN.—Die Medizinische, 40, 456, 1955.
21. A. MARMONT, F. DE MATTEIS y L. MARIOTTI.—Schweiz. med. Wschr., 85, 902, 1955.
22. H. BERNDT.—Blut, 1, 255, 1955.
23. MÜLLER, U.—Referata en Helv. med. Acta, 21, 550, 1954.
24. H. SCHUBOTHE y W. MÜLLER.—Klin. Wschr., 33, 272, 1955.
25. H. SCHUBOTHE.—Arztliche Praxis, 6, 1, 1954.
26. P. MIESCHER.—Schweiz. med. Wschr., 83, 216, 1953.
27. BOORMAN, K. E.; DOON, B. E., y LOUIT, J. F.—Lancet, 250, 812, 1946.
28. A. BEICKERT.—Klin. Wschr., 34, 195, 1956.
29. JORDAN, W. S., y otros.—Blood, 7, 387, 1952.
30. JORDAN, W. S., y otros.—J. Clin. Invest., 30, 22, 1951.
31. PETERSON, E. T., y WALFORD, R. L.—Blood, 7, 1.109, 1952.
32. H. G. WOLF y W. SWOBODA.—Schweiz. med. Wschr., 85, 1.076, 1955.
33. H. G. WOLF.—Wien. Ztschr. Inn. Med., 35, 269, 1954.
34. D. REMY.—Arztl. Wschr., 12, 505, 1957.
35. K. WAGNER.—Wien. med. Wschr., 105, 941, 1955.
36. WIENER.—Cit. K. WAGNER (34).
37. BOCK, H. E.—Die Medizinische, 38, 506, 1953.
38. MEYER, L. M., y RITZ, N. D.—Jour. Am. Med. Ass., 155, 742, 1954.
39. H. GROS.—Med. Wschr., 9, 228, 1955.
40. DAVIDSON, I., y SPURRIER, W.—Jour. Am. Med. Ass., 154, 818, 1954.
41. E. REIMER.—Wien. klin. Wschr., 66, 931, 1954.
42. MOESCHLIN, S., y otros.—Blood, 9, 214, 1954.
43. SPEISER, P.—Wien. klin. Wschr., 67, 136, 1955.

44. MEYERS, M. C., y otros.—Am. Int. Med., 37, 352, 1952.  
 45. G. FORSTER y S. MOESCHLIN.—Schweiz. med. Wschr., 84, 1.106, 1954.  
 46. L. HEILMEYER.—Münch. med. Wschr., 85, 85, 1953.  
 47. MALFANTI y TERRENI.—Cit. REIMER (41).  
 48. H. KLEINSORGE y W. POHL.—Die Medizinische, 39, 759, 1954.  
 49. EVANS, R. S., y DUANE, R. T.—Blood, 4, 1.196, 1949.  
 50. L. HOLLÄNDER y P. MIESCHER.—Praxis, 44, 65, 1955.  
 51. W. MÜLLER.—Klin. Wschr., 34, 1.057, 1956.  
 52. P. MIESCHER.—Ref. Helv. Med. Acta, 20, 421, 1953.  
 53. ANDRE.—Cit. HOLLÄNDER y MIESCHER (50).  
 54. GRABAR, P.; SELIGMAN, M., y BERNARD, J.—Presse Méd., 62, 1.700, 1954.  
 55. C. STEFFEN y H. SCHINDLER.—Münch. med. Wschr., 87, 469, 1955.  
 56. P. MIESCHER.—Schweiz. med. Wschr., 83, 1.042, 1953.  
 57. P. MIESCHER y A. MIESCHER.—Allergie, 3, 9, 1954.  
 58. W. MÜLLER y B. RADOJICIC.—Klin. Wschr., 34, 577, 1956.  
 59. MOESCHLIN, S., y WAGNER, K.—Acta Haemat., 8, 29, 1952.  
 60. R. STRAESSLE y P. MIESCHER.—Schweiz. med. Wschr., 86, 1.461, 1956.  
 61. FRENGER, W.; SCHEIFFARTH, F., y TH. SCHRICKER.—Arzt. Wschr., 10, 1.080, 1955.  
 62. S. MOESCHLIN.—Schweiz. med. Wschr., 84, 1.100, 1954.  
 63. W. MÜLLER y J. WEINREICH.—Klin. Wschr., 32, 923, 1954.  
 64. ROHR.—Discusión del trabajo de MOESCHLIN (62).  
 65. H. FLEISCHACKER.—Wien. med. Wschr., 105, 770, 1955.  
 66. MOESCHLIN, S.; MEYER, H., e ISRAELS.—Helv. Med. Acta, 20, 419, 1953.  
 67. P. MIESCHER.—Acta Haemat., 11, 152, 1954.  
 68. BESSIS, M., y TABUIS, J.—Rev. d'Hémat., 9, 127, 1954.  
 69. J. VOSS y otros.—Klin. Wschr., 34, 814, 1956.  
 70. H. DITTRICH.—Wien. klin. Wschr., 67, 915, 1955.  
 71. H. BRAUNSTEINER.—Wien. Ztschr. Inn. Med., 35, 470, 1954.  
 72. H. SCHULLEN y W. PRIBILLA.—Die Medizinische, 38, 503, 1953.  
 73. G. KINTD.—Arztl. Wschr., 9, 396, 1955.  
 74. P. FLÜCHIGER, A. HÄSSIG y F. KOLLER.—Schweiz. med. Wschr., 83, 1.035, 1953.  
 75. P. RUGGIERI.—Il Policlinico, 62, 1.157, 1955.  
 76. E. F. PFEIFFER y otros.—Deutsch. med. Wschr., 81, 735, 1956.  
 77. J. DAUSSET.—Vox Sanguinis, 4, 204, 1955.  
 78. J. F. ACKROYD.—Clin. Sci., 7, 249, 1949.  
 79. J. WEINREICH.—Klin. Wschr., 33, 506, 1955.  
 80. HIRSCH, E. D., y DAMASHEK, W.—Am. J. Med., 9, 828, 1950.  
 81. HARRINGTON, W. J., y cols.—J. Lab. a. Clin. Med., 38, 1, 1951.  
 82. SAUER, A. J., y VAN LOGHEM, J. J.—Vox Sanguinis, 5, 45, 1955.  
 83. VERSTRAETE, M., y VAN DEN BROUCKE, J.—Acta Haemat., 13, 129, 1955.  
 84. J. DAUSSET y cols.—Sem. Hôp. Paris, 29, 1.334, 1953.  
 85. E. MANNEHIMER y otros.—Wien. Ztschr. Inn. Med., 35, 493, 1954.  
 86. HARRINGTON, W. J.—Le Sang., 25, 712, 1954.  
 87. E. F. PFEIFFER.—Die Medizinische, 41, 618, 1956.  
 88. STEFANINI, M., y otros.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 80, 230, 1952.  
 89. J. BERNARD y cols.—Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 70, 651, 1954.  
 90. W. MÜLLER, J. WEINREICH.—Klin. Wschr., 34, 505, 1956.

## ORIGINALS

### ALTERACIONES DEL ESPECTRO PROTEICO EN EL KALA-AZAR

J. PERIANES, J. L. PELÁEZ y E. VÁZQUEZ.

Clinica Médica Universitaria e Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.

Director: Profesor Doctor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La mayoría de las veces el cuadro clínico del kala-azar es lo suficientemente expresivo para poder hacer el diagnóstico con facilidad. El hallazgo del parásito por cultivo, examen de la médula ósea, etc., permiten confirmar exactamente el diagnóstico. No obstante, las formas del kala-azar del adulto, por presentarse en ocasiones de manera atípica y por su menor frecuencia que la forma infantil, pueden conducir a ciertas dificultades diagnósticas.

El examen de las alteraciones de las proteínas del plasma contribuye de manera extraordinaria, junto con las otras técnicas antes señaladas, al diagnóstico de la enfermedad.

En 1921, SIA y WU<sup>1</sup> señalaron en estos enfermos la existencia de un aumento de las proteínas del plasma. Posteriormente, otros autores confirmaron estos hallazgos, hasta que en 1946 COOPER, REIN y BEARD<sup>2</sup>, valiéndose de la electroforesis, pudieron determinar exactamente la naturaleza de esta disproteinemia. Así se demostró que las alteraciones fundamentales del espectro electroforético consisten en hiperproteinemia con descenso de la albúmina y aumento de las globulinas gamma.

Distintas enfermedades pueden presentar un diagrama electroforético semejante: así ocurre en todas aquellas que se comprenden dentro de las enfermedades del colágeno, en las cirrosis hepáticas, en el mieloma y en enfermedades infectoparasitarias como la lepra, la endocarditis reumática, la enfermedad de Nicolas-Favre, paludismo, schistosomiasis y kala-azar. También se ha señalado alteración semejante en otras afecciones más raras, como en el Distomum hepaticum, según FANCONI<sup>3</sup>, y en la osteomielitis plasmocelular. En general, puede decirse que todas las infecciones que llevan una marcha tórpida pueden dar este tipo de alteraciones electroforéticas. Nosotros la hemos observado en ciertos casos de tuberculosis y de supuraciones crónicas.

Sin embargo, es preciso señalar que, salvo el kala-azar y el linfogranuloma venéreo entre las infecciones, generalmente las alteraciones proteicas no son de una gran intensidad. En la mayoría de los casos la elevación de las proteínas totales no es muy considerable y el aumento de la gamma globulina rara vez sobrepasa los 2 gr. por 100.

Nosotros hemos podido estudiar electroforéticamente, valiéndonos del aparato de microelectroforesis en cámara de Antweiler, 14 sueros procedentes de otros tantos enfermos de kala-azar estudiados en la Clínica Médica del profesor JIMÉNEZ DÍAZ. Todos ellos, como puede observarse en el cuadro I, son adultos en edades comprendidas entre los diecinueve y los cincuenta y dos años. En seis de ellos existe franca hi-