

# *Consideraciones sobre un caso de panhemocitopenia inmunológica a etiología cirrótica*

Por los Dres.:

CARLOS BIDOT PERALTA (5) A. SENTÍ PAREDES.

Los estudios de las anemias hemolíticas adquiridas han tomado un gran impulso desde la introducción de la prueba de Coombs en la clínica diaria, y se ha comprobado que, frecuentemente, obedecen a procesos autoinmunes.

Según Vaughan,<sup>4</sup> los primeros en demostrar la presencia de anticuerpos incompletos fueron Boorman, Dood y Louit, Dameshek y Neber, y más tarde en 1951, Dameshek y Schwartz, demostraron que las anemias hemolíticas esferocíticas pueden ser reproducidas por anticuerpos hemolíticos (hemolisinas).

Van Loghem, Spallman y Hart' encontraron por primera vez anticuerpos incompletos del tipo de aglutininas en frío, a la temperatura corporal, como agentes causales de ciertas anemias hereditarias y adquiridas, demostrándose por el suero de Coombs absorbido, la presencia de crioaglutininas.

Desde entonces se han reportado numerosos casos de anemias hemolíticas inmunológicas, y ampliándose estos estudios a la investigación de leuco-aglutininas,<sup>3</sup> por diversas técnicas, se han reportado también casos, aunque menos numerosos, al igual que púrpuras inmunológicas por anticuerpos plaquetarios.

Pero la asociación de los tres anticuerpos en un mismo paciente, es un raro y difícil hallazgo, máxime si se acompaña como en nuestro caso, de una enorme y solitaria esplenomegalia con manifestaciones evidentes de hiperesplenismo. De ahí la importancia de nuestra observación, que constituye, asimismo, una comprobación de la elegancia y precisión de algunas pruebas inmunológicas de Laboratorio, además de constituir la primera observación de esta índole en nuestro país y la tercera en el Mundo.

Este caso fue estudiado en nuestro Servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico, al ser remitido por el Dr. Sentí Paredes, para confirmar un posible hiperesplenismo.

---

4 Trabajo presentado en la IX Convención de la Sociedad Cubana de Médicos Laboratoristas Clínicos, celebrada en la Habana en los días 24 a 27 de septiembre de 1964.

5 Hematólogo del Hospital Clínico Quirúrgico, Director del Banco de Sangre e inmuno-hematología del Hospital Comandante Fajardo y Miembro de la Sociedad Internacional de Hematología y de la

Internacional de Bancos de Sangre.

\*\*\*) Profesor de Medicina Interna de la Universidad de la Habana. Jefe de Sala del Hospital Clínico Quirúrgico.

\*\*\*\*) Profesor de Medicina Interna de la Universidad de la Habana. Jefe de Sala del Hospital Clínico Quirúrgico.

El estudio cuidadoso y la valoración ponderada de las diversas investigaciones de laboratorio, radiológicas e histológicas, aunadas al cuadro clínico y resultado operatorio, permitieron llegar al diagnóstico que motiva esta publicación.

He aquí la descripción de nuestro caso:

H. C. No. 75214, R. A. G., de la raza blanca, de 45 años, femenina, natural de Los Palacios, Pinar del Río. Ingresa en mayo 6 de 1963.

*Antecedentes:* Refiere la paciente que hace 24 años le fue practicada una intervención quirúrgica por embarazo ectópico extrayéndosele un feto de unos 7 meses, que falleció. En esa oportunidad le efectuaron una transfusión de 500 cc. de sangre, que fue perfectamente tolerada, sin reacción alguna. El donante fue un hermano de ella, que, chequeado ulteriormente por nosotros, mostró ser del mismo grupo sanguíneo y de idéntica fórmula genética que la paciente.

Diez años después empezó a notar que el más pequeño golpe o trauma, daba lugar a extravasación sanguínea, en forma de equimosis y hematomas de tamaño anormal en relación con la intensidad del golpe, demorando de 10 a 15 días en reabsorberse.

No presentó en aquella oportunidad petequias o anemia y se sentía bien.

*Historia de la enfermedad actual:* Agrega que hace un año sufrió una caída en la oficina donde trabaja recibiendo fuerte golpe en la zona espinal. Seguido varios días más tarde de otro golpe en dicha región. Un mes después, notó la aparición de manchitas rojas, pequeñas, bien circunscritas y no dolorosas, en el tercio inferior de las piernas.

Fue vista por un facultativo que le dijo que tenía anemia y las plaquetas bajas, y que el bazo estaba aumentado de tamaño.

Notó además discreto aumento de volumen en ambas extremidades inferiores, sobre todo cuando permanecía mucho tiempo de pie, por todo lo cual se ordenó su ingreso.

*Antecedentes patológicos personales:* Sarampión, parotiditis, tosferina, asma, paludismo, así como los traumatismos señalados y sus consecuencias. Niega ictericia.

*Antecedentes hereditarios y familiares:* Sin importancia.

*Hábitos tóxicos:* Café, no alcohol.

*Género de vida:* Doce hors de trabajo diario.

*Examen general por paratos:* Al examen somático se destacaba: mujer de panículo adiposo conservado, vientre algo abultado y voluminoso, piel y mucosas ligeramente hipocoloreadas, así como extensas manchas equimóticas en los brazos y región esplénica, como también petequias en las extremidades inferiores.

No eritema palmar, no arañas vasculares.

El examen por aparatos mostró lo siguiente:

*Aparato respiratorio:* Disnea al esfuerzo marcado.

*Aparato circulatorio:* Palpitaciones.

*Aparato digestivo:* Nada a señalar.

*Aparato urinario:* Nada a señalar.

*Aparato genital:* Menarquia a los 17 años, reglas 5/28. No tiene hijos: un aborto y un embarazo ectópico que terminó por histerectomía; desde entonces menopausia quirúrgica.

*Hemolinfático:* No petequias, era portadora de gran esplenomegalia.

El examen físico regional y por aparatos mostró lo siguiente:

*Cabeza, cuello y extremidades superiores:* Nada a señalar.

*Extremidades inferiores:* Se aprecian petequias

en ambas piernas de  $\frac{1}{2}$  a 2 mm., bien delimitadas y que no se borran a la presión.

*Examen de tórax y cardiovascular:* Nada a señalar, salvo hipotensión de 100 Máxima y 70 Mínima.

*Aparato digestivo:* Boca: faltan piezas; lengua y orofaringe: normal.

*Abdomen:* A la inspección discreto abombamiento del hemitórax izquierdo. A la palpación: blando, depresible, excepto a dicho nivel donde se aprecia una tumoración, que se extiende desde el reborde costal hasta la fosa iliaca izquierda, con unas escotaduras en su borde anterior, de consistencia algo firme y bastante lisa por su cara externa. No se extiende más allá de la línea media y no es doloroso.

*Hígado:* Borde superior en 7° espacio, borde inferior parece rebosar un través de dedo, de borde romo y consistencia algo firme.

*Hemolinfopoyético:* No infartos ganglionares. Bazo: matidez, y por las características señaladas la tumoración parece corresponder al órgano esplénico aumentado de volumen.

*Renal:* nada a señalar.

*Nervioso:* Nada a señalar.

En estas condiciones se practican una serie de investigaciones de Laboratorio y Radiológicas que aparecen copiladas a continuación:

#### CUADRO 1

4 de mayo de 1963: Hemoglobina: 12.1: leucocitos: 5,000; Plaquetas 137,500. por mmc.

8 de mayo de 1963: Hemoglobina: 68%: Hematíes: 3,700,000; Leucocitos: 5 mil; Polinucleares neutrófilos: 77; Stab.: 2; Linfocitos: 7, Eosinófilos: 2; Eritro.: 5 mm a la hora.

8 de mayo de 1963: Plaquetas: 84.000: T. de Protrombina: 24 segundos: Hematocrito 35%; Serología: negativa; Heces Fecales: negativa; Orina: normal; Glicemia: 145 mg; Urea: 25 mlg por ciento.

25 de mayo de 1963: Células LE negativa; Hanger: Negativo; Timol: 5.9 Unidades; Transaminasa pirúvica: 12 Unidades; Bilirrubina total: 1.9 mlg por ciento.

27 de mayo de 1963: Hematíes: 3 millones 400,000: Hb.: 61%; Leucocitos: 2,500; Plaquetas 128,000; Hematocrito 35%; ligera macrocitosis; Hipocromía y Anisocitosis: -f-; Reticulocitosis: 0.3%, Paludismo: negativo; prueba de Huck: negativa.

*Medullograina:* Intensa hiperplasia eritroblástica a predominio normoeritroblástico. (véase microfotografía 1).

Intensa reacción hiperplásica de la serie leucoblástica con "Arresto de maduración". (véase microfotografía 2).

Hiperplasia de la megacarioblástica, pero menos intensa. No alteraciones cualitativas de los megacariocitos, (véase microfotografía 3). Diagnóstico: Panhemocitopenia inmunológica con hiperesplenismo manifiesto. Se llegó a este diagnóstico, una vez comprobado el hiperesplenismo y la intensa hiperplasia de la médula por medio de los siguientes:

*Exámenes inmunohematológicos:*

*Fórmula genética de la paciente:* CDe/ede; Grupo A positivo.

*Fórmula genética del hermano:* CDe ede; grupo A positivo.

Prueba de la esplenotomía adrenalinica; positiva, con disminución del bazo: Bazo congestivo.

Mayo 24 de 1963:

*Anticuerpos hemolíticos:* Pruebas de Coombs directa: negativa. Pruebas de Coombs indirecta: positiva + + +

*Anticuerpos plaquetarios:* Pruebas de Steffanini y Plitman: positiva -) - (-■

Prueba de Evans positiva intensa. Prueba de Malivaud y Dausset: positiva débil.

*Prueba de Minscher:* Positiva INTENSA (-) - | - | - (-). Véase comentarios.

*Anticue*

*rpos leucocitarios*: Prueba de Dausset: positiva - )—(-. Prueba de Thorn: Ira. muestra 50 eosinófilos por mm cúbico. Cuatro horas después del ACTH: 50 eosinófilos por mm cúbico.

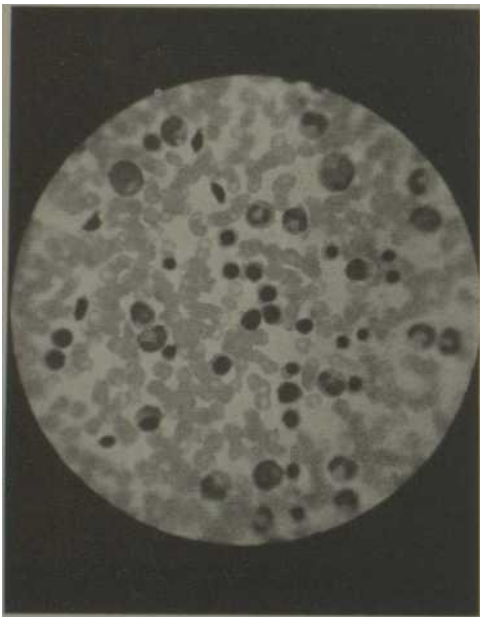
13 de junio de 1963: Proteínas totales

6.7 gm por 100 cc de sangre. Serina 4.7%, Globulina 2. 14 junio de 1963: Hemoglobina 11.3 gm; Hematocrito 37%, Duke 1 Lee Whitc 7 Min.; 17 junio de 1963: Proteínas totales: 5.8 gm, Serina 3.5 gm. Globulina: 2.3 gm %.

*Otras investigaciones practicadas:*

*Electrocardiograma*: Extrasístoles esporádicos.

*Colon por enema*: Desplazamiento hacia abajo y atrás del ángulo esplénico del colon y del transversal por tumoración que ocupa hipocondrio izquierdo y flanco del mismo lado, )\* que por su aspecto y localización parece corresponder a bazo aumentado de volumen.

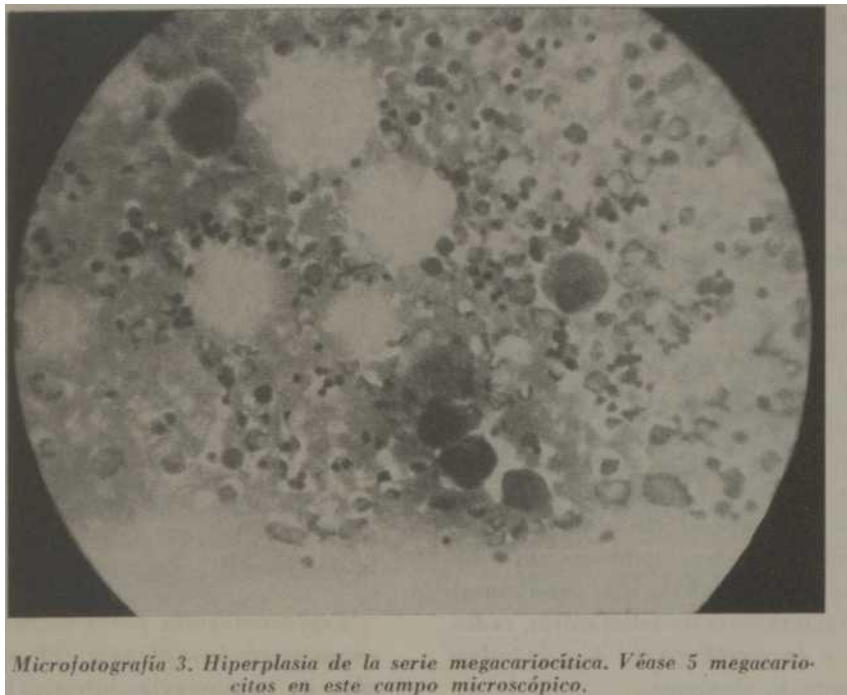


Microfotografía 1. Medulograma: Intensa hiperplasia de la serie eritroblástica. Obsérvese 26 normoblastos frente a 16 elementos leucoblásticos.

*Esófago, estómago y duodeno*: con várices esofágicas. Desplazamiento del estómago hacia la línea media.

*Telecardiograma*: No se observan alteraciones pleuropulmonares, discreto aumento del diámetro transversal de la aorta con discreto aumento del área cardíaca a expensas principalmente de cavidades izquierdas.

*Diagnóstico*: El cuadro beniatológico de anemia, leucopenia y trombocitopenia persistente de más de 2 años de duración y gran esplenomegalia era muy sugestivo de hiperesplenismo: el estudio del medulograma practicado (véase cuadro 1) confirmó dicho diagnóstico al comprobarse una intensa hiperplasia de los elementos de las 3 series hemáticas. El presentar pruebas hepáticas negativas, así como cualquier otra etiología capaz de explicar dicha esplenomegalia ( lúes, paludismo, tuberculosis, etc.), nos hizo pensar en un proceso inmunológico y confirmar el carácter hemolítico de la anemia al constatar una prueba de Coombs indirecta positiva (véase cua



Microfotografía 3. Hiperplasia de la serie megacariocítica. Véase 5 megacariocitos en este campo microscópico.

dro 1) con bilirrubinemia e hiperplasia eritroblástica de la médula, aunque con reticulocitosis normal.

Esta comprobación inicial del Coombs indirecto positivo permitió clasificar a nuestro enfermo dentro del grupo de las *anemias hemolíticas inmunológicas* y tuvimos presente para el diagnóstico diferencial las siguientes entidades no- sológicas:

1. Anemias hemolíticas crónicas secundarias a Sarcomatosis, Neoplasias varias, enfermedades del Colágeno, infección crónica, hepatopatía crónica (especialmente cirrosis) y embarazo.
2. Anemias crónicas clínicamente primitivas o idiopáticas ligadas a enfriamiento con acrocianosis o independiente de éste.
3. Hemoglobinuria a frígore ligada a enfriamiento (lúes o independientemente a lúes).

4. Anemias hemolíticas constitucionales (microesferocitosis, ovalocitosis, talasemia, drepanocitosis, etc.).

5 Anemia hemolítica alérgica inmunológica (favismo o a fármacos sulfanilamida, etc.).

Las pruebas de laboratorio que vemos en el cuadro 1 permitieron desechar fácilmente en el grupo primero la etiología viral, infecciosa, tumoral, luética, enfermedad del Colágeno, embarazo por isoanticuerpos transfusionales. Aunque la cirrosis hepática se descartó inicialmente por el cuadro clínico y las pruebas Takata Ara y Hanger, Proteínas prácticamente normales, etc., sin embargo el estudio histológico del hígado y del bazo demostró un bazo fibrocongestivo; al igual que la esplenotomía adren alínica practicada con anterioridad (véase cuadro 1), y las lesiones cirróticas del hígado aclararon la etiología cirrótica del proceso inmunológico y la creación de los anticuerpos, tanto hemolíticos. como los leucocitarios y plaquetarios, detectados anteriormente.

En cuanto a los grupos 2, 3, 4 y 5, fueron fácilmente descartados por la clínica y las investigaciones de laboratorio, así como cualquier otro tipo de anemia aguda idiopática o secundaria.

Estamos pues, en presencia de una "anemia hemolítica hiperesplénica", de rara observación, donde la esplenectomía es de gran eficacia terapéutica.

Desde el punto de vista de la esplenomegalia solitaria, el diagnóstico se basó en el estudio de la anemia, leucopenia y trombopenia valorando las características sindrómicas a ellas correspondientes, así como todas las enfermedades esplenomegálicas que presentaran esas características de laboratorio, radiológicas e inmunológicas, descartándose fácilmente lo siguiente:

*Esplenomegalia infecciosa o viral, palúdica, luética, tuberculosis, Kala-Azar, enfermedad de Boeck, síndrome de Felty.*

Más cuidadosamente fueron valoradas las siguientes afecciones:

*Leucemia, mieloides y linfoides:* Se descartaron por el cuadro clínico y hematológico, periférico y medular.

*Quiste flemático del bazo con hiperesplenismo secundario:* Se descartó por el cuadro hematológico e histológico.

*Enfermedades neoplásicas:* Cáncer, sarcoma, linfosarcoma, reticulosarcoma, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de Brill-Simms: se descartaron por el cuadro clínico y reporte histológico.

*Esplenomegalia con focos hematopoyéticos lineales:* Tanto las formas mixtas mielocitarias, eritroblásticas (compensadas o inflamatorias) como la metaplasia mieloides del bazo, se descartaron por el cuadro hematológico e histológico. En las formas a predominio eritroblástico se descartó especialmente la eritroleucemia por el cuadro clínico hematológico e histológico.

*Hepatopatías crónicas:* Todas, salvo cirrosis a pesar de que, desde el punto de vista clínico no presentaba signos característicos de la misma, tales como araña vascular y eritema palmar, así como el estudio funcional hepático (Hanger, Takata, Timol y proteínas estaban en límites normales). No obstante el único proceder diagnóstico certero en una cirrosis es la laparoscopia con o sin biopsia, pero ésta no fue realizada porque iba a ser operada para esplenectomía y en el transcurso de la misma se iba a observar el hígado y tomar biopsia, como así se hizo.

*Esplenomegalia por trombosis de las venas porta y esplénica:* El cuadro clínico de hemorragias intestinales repetidas no lo presentaba el enfermo, además, las radiografías de esófago, estómago y duodeno eran negativas de várices.

Por último, el hiperesplenismo de Doan y Dameshek se descarta porque, aunque había cierto "arresto" de maduración de los mielocitos, no existía inhibición de maduración de las restantes series, a pesar de la leucopenia y anemia periférica. Además, en la etiología inmunohematológica y el estudio histológico, aunque existía hiperesplenismo, lo era como síndrome y no como enfermedad, pues se demostró plenamente el carácter autoinmune y cirrótico de la enfermedad y no puramente hormonal como sucede en el hiperesplenismo-enfermedad.

Pasamos entonces en virtud del síndrome purpúrico de trombocitopenia, manchas purpúricas de la piel y hematomas al menor traumatismo, a la determinación de los anticuerpos plaquetarios, ya que, según el medulograma, existía una médula megacariocítica y encontramos que las

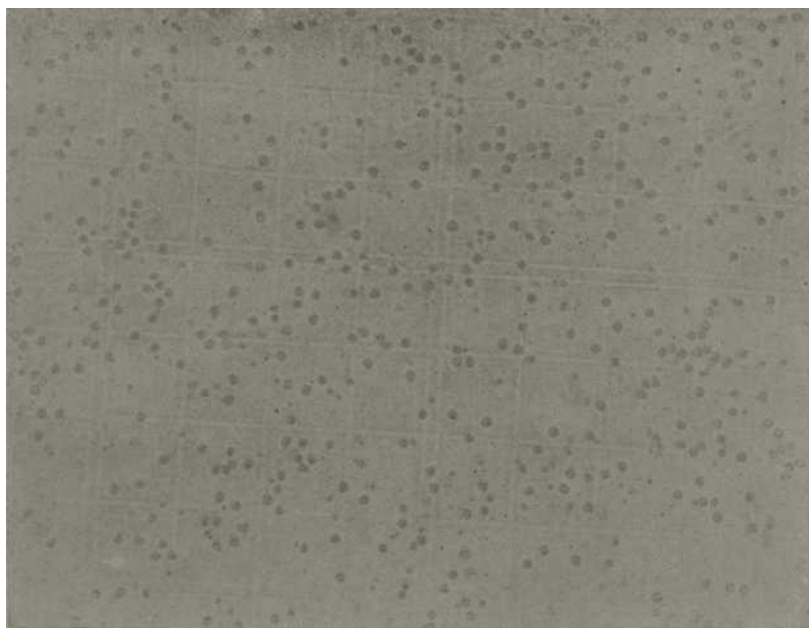
pruebas microscópicas de Stefanini y Plitman era intensamente positiva, la de Evans positiva y la de Dausset y Malivaud débilmente positiva. Pero si demostrativas eran estas pruebas, más lo fue la prueba biológica de Minscher: la inyección de 2 conejos con el suero del paciente, uno con los anticuerpos plaquetarios absorbidos y otro sin la debida absorción, mostró no solo la trombopenia intensísima y precoz del animal no protegido (y su ausencia en el otro conejo) sino que a las 5 horas de inyectado caen las plaquetas de 350,000 a 6,000 con anemia de 1.800,000 y leucopenia de 2,000 y la muerte del animal en un cuadro de anemia y hemorragia aguda (enterorragia y hematuria).

(Véase microfotografías 4, 5 y 6).

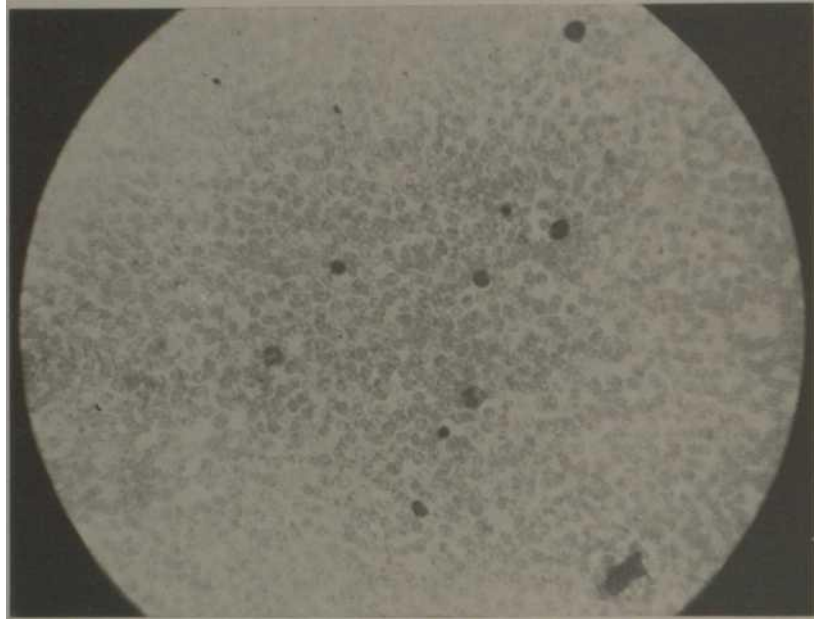
La caída de los tres elementos y entre ellos de los leucocitos nos hizo sospechar la existencia de anticuerpos leucocitarios, y la

prueba de Dausset practicada al efecto, fue positiva. Esta experiencia de la prueba biológica de Minscher, nos hace recomendarla como una de las mejores para detectar anticuerpos plaquetarios, y ya anteriormente tuvimos la oportunidad de comprobarlo en otro caso del propio Hospital Clínico Quirúrgico, que produjo en el conejo no protegido, una trombopenia inferior al 50% en el transcurso de 24 horas y que a las 5 horas de inyectado le produjo una hematuria y enterorragia (por la caída brusca de las plaquetas) pero sin llegar a producir anemia grave ni leucopenia, recuperándose el animal; a las 24 horas ya tenía cifras normales de plaquetas. En este caso se confirmó tratarse tan sólo de una púrpura trombocitopénica inmunológica.

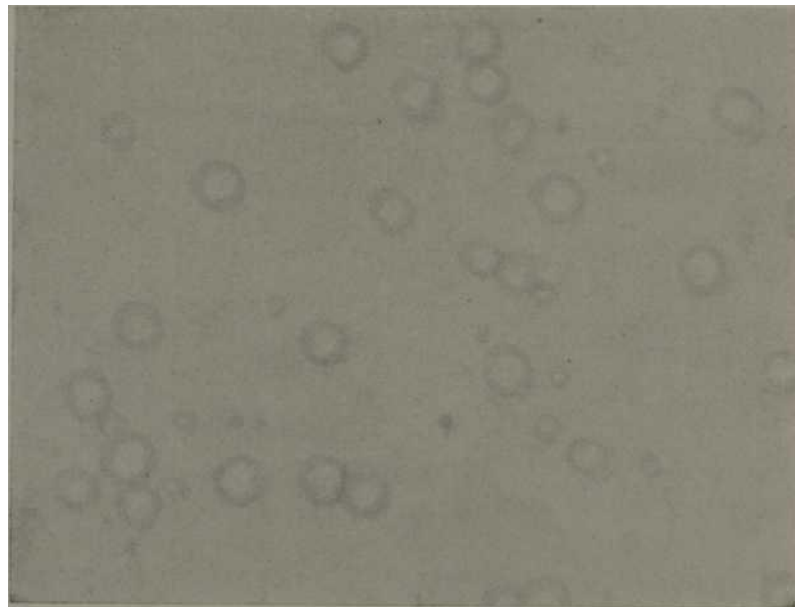
En el preoperatorio inmediato la cifra de plaquetas no estaba realmente dentro de límites normales:



*Microfotografía 4. En esta microfotografía vemos la cámara de Neubauer cargada con sangre de la oreja de uno de los conejos tomada antes de ser inyectado. Obsérvese la normalidad de sus elementos.*



*Microfotografía 5. Aquí vemos una extensión de sangre del mismo conejo, coloreada por el Giemsa, y obtenida antes de ser inyectado. Véase la normalidad de los elementos hemáticos.*



*Microfotografía 6. Véase un campo a mayor aumento de la misma preparación a que se refiere la micro 4, para ver las plaquetas y hematíes (compárese con la siguiente micro y véase que son mucho más numerosos).*



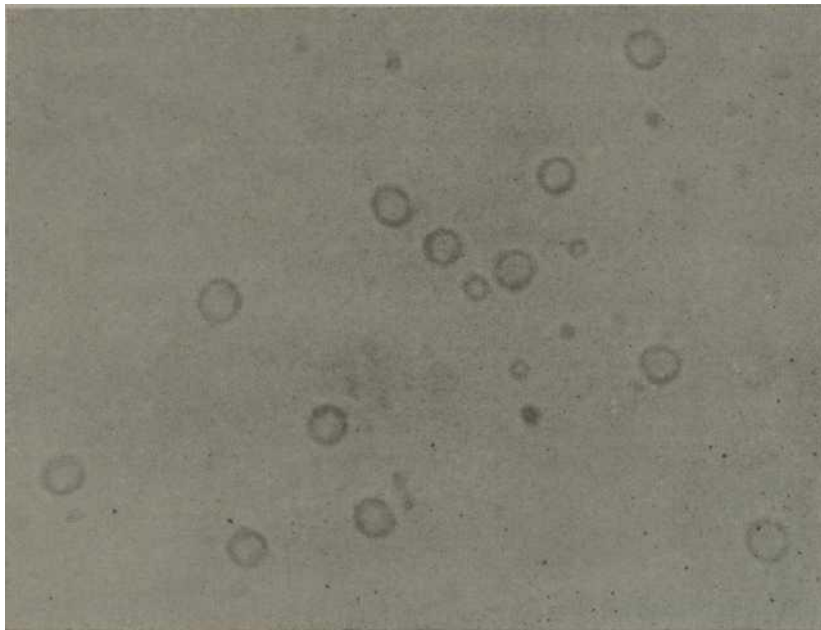
84.000 por mm cúbico, no obstante, no nos decidimos a emplear esteroides suprarrenales en los días anteriores.

La prueba de Thorn indicó cierto grado de insuficiencia suprarrenal por lo que utilizamos 40 unidades de ACTH en 1,000 cc de suero glucosado al 5% en agua, durante 48 horas antes de operarla, 300 miligramos de hidrocortisona al día de la intervención y al día siguiente, e ir descendiendo la dosis paulatinamente.

Fue intervenida el día 21 de junio de 1963, por el Dr. Gerardo de la Llera, practicándose una tóracofreno-laparatomía izquierda, a nivel de la octava costilla, con resección de la misma, hallándose un bazo enorme que ocupaba todo el hemiabdomen izquierdo y llegaba a la fosa ilíaca del mismo lado. Se apreció también un hígado algo reducido de tamaño de aspecto micronodular. Se realizó la esplenectomía. El postoperatorio inmediato fue satisfactorio, pero unos 10 días más tarde, presentó tos seca,

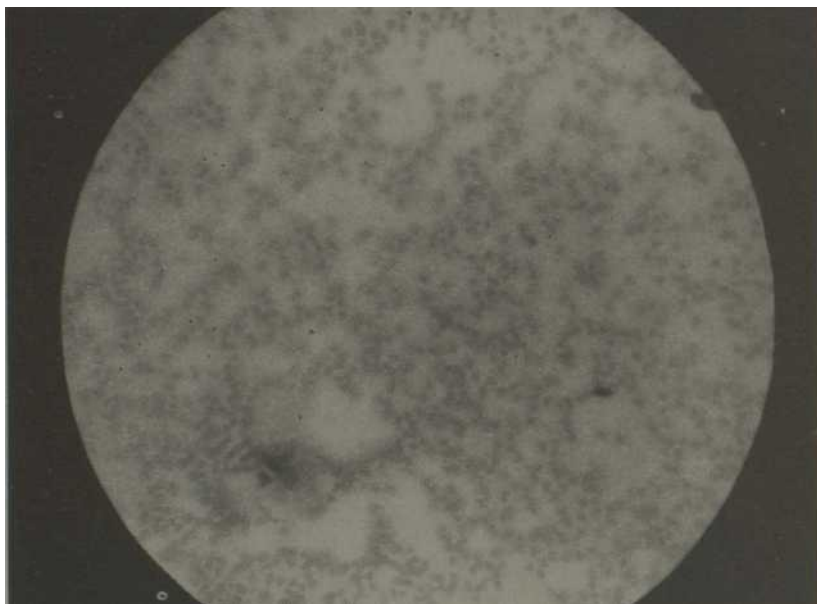
así como dolor en hipocondrio y base del hemitórax izquierdo y fiebre alta de 40°, precedida y acompañada de escalofríos. Al examen físico se constató respiración soplante en base izquierda y estertores húmedos, considerándose la posibilidad de un proceso neumónico o infarto pulmonar con derrame pleural concomitante. La placa de tórax realizada en esa ocasión demostró extenso derrame pleural de la base pulmonar izquierda. Se impuso tratamiento con antibióticos, estreptopenicilina, quemicitina, así como se realizó una unción pleural, obteniéndose una pequeña cantidad de líquido serohemorrágico. La recuperación bajo el tratamiento señalado fue total, siendo dada de alta aproximadamente un mes más tarde después de la intervención.

El estudio anatomopatológico mostró:  
*Estudio macroscópico:* Bazo de superficie lisa con un peso de 2,300 gramos,



*Microfotografía 7. Véase la caída intensa de hematíes y plaquetas en el conejo no protegido, a la hora de inyectado.*

R. C. M.  
Junio 3D, 1 965



*Microfotografía 8. Véase una extensión de sangre de dicho conejo coloreada con Giemsa, y obtenida una hora después de inyectado. Véase la pobreza en hematíes y ausencia de leucocitos en este campo microscópico.*



*Fotografía 9. Véase el gran tamaño y el aspecto del bazo extirpado a la paciente.*

R. C. M.  
Junio 30, 1965

mediendo 30 por 16 por 11 cms. Al corte existe una coloración rojizo oscuro y muy congestivo. Conjuntamente se recibe fragmento de tejido hepático de

9 por 6 cms. de coloración amarillenta y aspecto nodular. (Véase fotografías 7 y 8).

*Estudio microscópico:* Esplenomegalia fibrocongestiva con hiperplasia de los folículos. Cirrosis hepática tipo portal (biopsia No. 1,010). Las investigaciones practicadas en el postoperatorio se reportan a continuación en el cuadro No. 2. (Véase microfotografía 9).

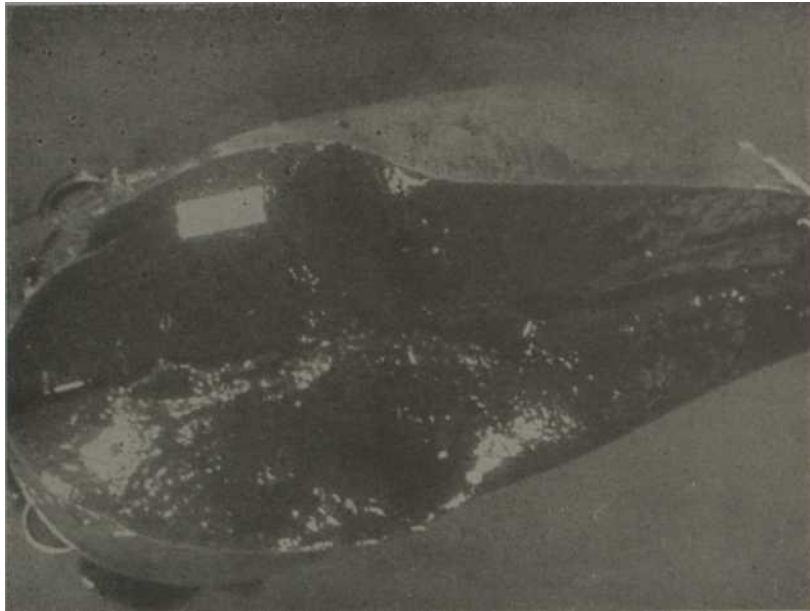
#### CUADRO 2

##### *Exámenes postoperatorios:*

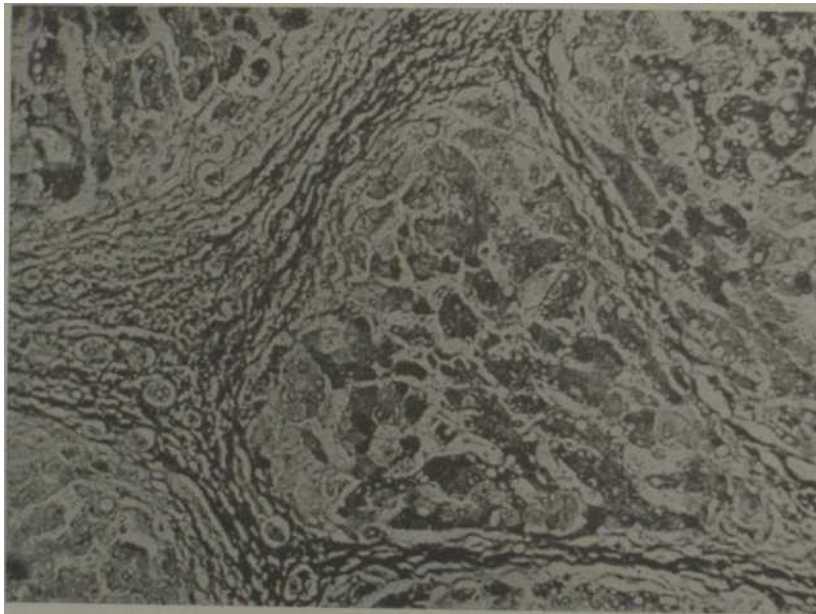
21 de junio de 1963: Hematocrito: 38%.  
22 de junio de 1963: Plaquetas: 125.000 por mm cúbico.  
24 de junio de 1963: No alteraciones pleuropulmonares.  
25 de junio de 1963: Plaquetas: 257.000 por mm cúbico.  
26 de junio de 1963: Opacidad de la base pulmonar izquierda.  
28 de junio  
29 de 1963: Plaquetas: 332, 500 por <sup>111111</sup> cúbico.  
2 de julio de 1963: Radiografía: Extenso derrame pleural.  
10 de julio de 1963: Acetato de Cobre: negativo <sub>1</sub> unidad.  
Timol: 5.8 unidades; Hanger: negativo; leucocitos: 5,000 por mm cúbico; poli.: 61; Linfo.: 28; Mono, 8; Eosinófilos: 3; Plaquetas 275,000; O. parcial: normal.  
16 de julio de 1963: Hemoglobina: 11.3 gm; leucocitos: 9,000; Poli.: 89; St.: 4; Linfo.: 3; Mono.: 4; Anisoc. -); Hipo.: -f; Hematocrito: 35%; Eritrosedimentación: 37 mm a la hora.  
29 de noviembre de 1963: *Prueba de Coombs directa e indirecta, Negativa*  
Prueba de Dausset de anticuerpos leucocitarios: Negativa.  
Prueba de Minscher (Plaquetarias) : Positiva ligera.  
21 de noviembre de 1963: Hemoglobina 71%;

Hematíes: 4.070,000; leucocitos: 8,300; Poli.: 39; St.: 2; Eosinófilos: 7; Linfo.: 45; Mono.: 7; Hipo -|—Macro +; Target Cells Anisocitosis -f; Hanger positiva + + +; Timol 4—h 5.8 unidades; Takata: Negativo;

Hematocrito: 41%; Plaquetas: 380,000; Colinesterasa: 88 unidades.



*Fotografía 10. Corte del bazo extraído a la paciente. Nótese la gran congestión del órgano.*



*Microfotografía 11. Corte histológico de la biopsia de hígado de la paciente. \ ease las típicas alteraciones de la cirrosis portal.*

*anemias immuno lógicas* son muy diversos los casos mencionados; basta señalar que solamente Levine, Robinson y colaboradores<sup>3</sup> en 13.000 muestras en traron anticuerpos hemolíticos atípicos en 1882, principalmente Anti D, 177 An- ti C, Anti E y Anti K, 16 Anti- Le y 62 del sistema ABO; además mencionamos por su rareza los 2 casos de linfoma asociados a agammaglobulinemia de Fun- denbergh y Salomón,<sup>1</sup> los 2 casos de Torregrosa y Rodríguez Roseda con anemia hemolítica y Coombs positivo producidas por Fuadin,<sup>5</sup> los de Lecurv, Loweinstein y Shapiro, que eran 16 casos por sulfamidados, pero de los cuales 11 tenían Coombs negativos,<sup>6</sup> los de Loghem debidos a fenacetina y PAS<sup>7</sup> así como los de Frumin y Kohn,<sup>8</sup> Gasser<sup>9</sup> y otros<sup>10'</sup> n.

Los reportes de *leucopenias* son menos numerosos y sólo nos referiremos a los de carácter inmunológico; Moesch- lin y Wagner<sup>12</sup> debido al piramidón creando aglutininas en frío, Dausset, Ninni y Brecy<sup>13</sup> que encuentran leuco- aglutininas en 3 pacientes con enfermedades leucopénicas; además Dausset reporta 48 sueros todos con leucoaglutininas<sup>13</sup> el de Ninni<sup>11</sup> con autoaglutininas leucocitarias en un caso de linfogranu- loma esplénico;<sup>15</sup> el de Johan Marterson de inmunoneutropenia idiopática por leucoaglutininas en una primípara operada de bocio.<sup>18</sup> Walford, Anderson y Doyle<sup>17</sup> mostraron la presencia de anti cuerpos leucocitarios después de una transfusión masiva de leucocitos vivos en cirugía cardíaca; y los de André, Dreyfus y Salomón<sup>15</sup> sobre iso-inmuniza- ción después de transfusiones de sangre;

S. Cabibbo<sup>19</sup> en un caso de linfogranu loma maligno tratado con butazolidina; Evans y Ford<sup>20</sup> que estudian las modificaciones de la médula ósea, etc.

En cuanto a las trombopenias *immu- nológicas* soa también abundantes y sólo mencionaremos algunas: Bigelow y Desforges,<sup>21</sup> que encontraron anticuerpos plaquetarios en púrpuras trombo- pénicas idiopáticas y en secundarias a Sedormia y quinidina; Stafanini, Da- ineshk y colaboradores<sup>22</sup> con una potente tromboaglutinina en un caso de púrpura trombocitopénica idiopática.

Las asociaciones de 2 anticuerpos son ya más raras:

Miescher y Vannotti<sup>23</sup> con leuco y trombo anticuerpos, Dausset con isoanticuerpos leuco y plaquetarios,<sup>21</sup> Damesbek y Hollander con anticuerpos hemolíticos y trombocíticos en un lactante de 7 semanas;<sup>25</sup> Dameshek, Takahashi, Duane y colaboradores<sup>26</sup> de anemia hemolítica adquirida y púrpura trombocitopénica primaria, Kismmeyer Nielsen F, de trombopenia y leucopenia cuyos factores se evidenciaron por transfusión de sangre del paciente a una persona sana.<sup>27</sup>

En cuanto a las *pan fiemo cito penias* después de los trabajos de Dean y Wright<sup>28</sup> se han descrito numerosos casos a diversas etiologías, pero de carácter inmunológico puro, afectando a las 3 series, o sea con los 3 anticuerpos, la literatura mundial al respecto señala *dos casos estudiados individual y detalladamente* que son: el de Moeschlins y col. (1954) y el de Mathoth y Eliam (1956) ; y obedeciendo a estudios estadísticos con búsqueda sistemática de los 3 anticuerpos en sueros seleccionados al efecto, hay 6 casos que son: 3 casos de Dausset y 3 de Weinreich y Muller. Dausset<sup>13</sup> en sueros de 22 pancitopenias idiopáticas y 9 sintomáticas y en un total de 48 sueros estudiados (todos con leucoaglutininas y sólo 8 con otros anticuerpos además del leucocitario) reportó y demostró en 3 sueros los 3 anticuerpos con leucoaglutininas y tromboaglutininas *in vitro*. En cuanto a Weinreich y Muller<sup>30</sup> hallaron en 27 casos diversos anticuerpos, la mayoría leucocitarios y algunos plaquetarios; mientras que los hemolíticos y plaquetarios aisladamente no los encontraron, y la asociación de los anticuerpos fueron detectados en 3 casos, que son los casos 1, 2 y 3, todos con esplenomegalia, anemias que oscilaban entre 3'600,000 y 2'000,000, leucopenias entre 1500 y 3200 y trombopenias entre y 64,000 todos con Coombs indirecta positiva, aglutininas, leucocitarios y tromboaglutininas positivas. El

Coombs plaquetario era negativo en el Caso 2.

De estos trabajos de Dausset y de Weinreich y Muller se llega a la conclusión, que la presencia de los 3 anticuerpos en un mismo suero (o persona) debe ser más frecuente de lo que señala la bibliografía mundial y que el hallazgo de 6 casos por sólo 2 investigadores, parece obedecer a que los autores buscan sistemáticamente los 3 anticuerpos en los sueros sujetos a estudio. Nosotros no lo hubiéramos hallado, si no es por la prueba de Minscher de anticuerpos plaquetarios, que nos hizo sospechar la presencia, del tercer anticuerpo o sea el leucocitario.

También se destaca de esta revisión, que sólo 2 casos aparecen estudiados individual y detalladamente, pues los anticuerpos fueron sospechados y buscados en los pacientes directamente, por el cuadro clínico, y no en los sueros estadísticamente como en los de Dausset y Weinreich y Muller. Estos casos son:

1. El de Moeschlin, Siegenthaler, Gasser y Hassig<sup>25</sup> que describen el caso de un paciente de 36 años portador de una neumonía parahiliar bilateral de carácter viral con aglutininas en frío positivas al 1:512 que llegaron hasta 1:1024. Bilirrubina al inicio normal, sube a mgls. acompañada de reticulocitosis de 48.4% con marcada hiperplasia eritroblástica y pruebas de Coombs directa e indirecta positivas, con presencia de hemolisinas muy activas frente a sus hematíes, aparece leucopenia, que 4 semanas después, hacen caer los granulocitos a 140 por mmc., con desaparición en la médula, por su orden de juveniles, mielocitos, promielocitos y finalmente mieloblastos, quedando sólo células reticulares. Los anticuerpos leucocitarios se evidenciaron transfundiendo 300 cc. de sangre del paciente a un individuo sano y provocándole leucopenia, mientras que las pruebas de leucoanticuerpos microscópica fueron

negativas. En cuanto a la trombopenia no fue nunca mayor de 50,000 plaquetas por mmc. No hablan de la presencia de tromboaglutininas.

No presentaba hepato o esplenomegalia. Como vemos este caso no es similar al nuestro, ya que siendo una panhemocitopenia, sólo comprobaron anticuerpos hemolíticos, parcialmente leucoaglutininas y no mencionaron pruebas practicadas para demostrar tromboaglutininas (estudio inmuno hematológico incompleto).

1) El caso de Mathoth y Eliam<sup>32</sup> se trataba de una niña de 6 años con sangramiento nasal y de las encías desde el año de edad y de frecuentes infecciones que coincidían con las crisis de sangramiento. El examen físico era negativo, presentando solo equimosis, sin hepato o esplenomegalia; tenía anemia de 2.3 millones con 6.7 grs. de hemoglobina, leucopenia de 3300 con 12% de granulocitos, trombopenia de 33,000, Rumpel Leede positiva y coágulo irretráctil, Duke 30 minutos; punción esternal: médula ligeramente hipocelular, con ligero aumento de eritrocitos jóvenes y ausencia de megacariocitos adultos, normalidad en la leucoblástica.

Se trató con cortisona 100 mg. diarios 14 días lográndose aumento discreto de los 3 elementos celulares. El Coombs directo e indirecto era negativo.

Este estado se mantuvo 9 meses con crisis de infecciones respiratorias y hemorrágicas. Experimentalmente demostraron la exagerada destrucción de los hematíes, leucocitos y plaquetas por medio de transfusión de plasma (100 cc. a otro niño del mismo grupo o del paciente, que la tarde antes de la transfusión presentaba infección respiratoria, fiebre y leucocitosis) y la comprobación dentro de las 3 horas de impuestas la baja de los leucocitos de 20,000-21,000 a 10,900 y los granulocitos cayeron de

12,0, antes de la transfusión a 3,700 inmediatamente después de ella. Las plaquetas de 350,000 a 400,000 antes de la transfusión, cayeron a 127,000 a las

2 horas, y permanecieron bajas durante los 3 días siguientes a la transfusión. *in vitro*: la técnica de Dausset modificada dio positiva de leucoaglutininas en varias ocasiones, entre + y + + +

Las plaquetas fueron preparadas por la técnica de Gurevitch y Nelken<sup>33</sup> frente al suero del paciente, mantenidas a 37° una hora, fue negativa, de tromboaglutininas, pero en cambio el Coombs plaquetario fue intensamente positivo.

*Un caso de Dausset y Bergerot-Biondell*'' induce a confusión por el título; pero en realidad se trataba de una púrpura alérgica trombocitopénica por PAS en que, por un mecanismo de sensibilización alérgico, se creó un anticuerpo que tenía acción patológica única sobre las plaquetas del paciente, pero no le produjo anemia, ni leucopenia, aunque *in vitro*, concentraciones variables de PAS tenían acción sobre los glóbulos rojos y blancos. Se trataba de un paciente de 50 años tuberculoso y portador de diabetes renal, que en años anteriores (1956) fue tratado con PAS, Sódica, presentando fiebre en la 14a y 15a, inyección. Se suspendió el tratamiento y dos años después en 1958 a la 9na. y 10ma. inyección volvió a presentar fiebre asociada a vómitos y rubicundez de la cara. Reanudado el tratamiento cuatro meses después, al llegar a la dosis de 7 gramos, cayó en shock, con sensación de angustia, palidez, fiebre de 40°C., seguido de un síndrome hemorrágico y de hiperhemólisis teniendo 19 días después epistaxis tan intensa que requirió tratamiento de transfusión de sangre. Sólo mostró trombopenia de 11,0 plaquetas, que 5 meses después llegó a 80.000.

Finalmente falleció a los 7 meses, de una insuficiencia cardíaca sin nuevos episodios hemorrágicos.

Por último en cuanto al *mecanismo de creación de los anticuerpos*, en nuestro enfermo quedó explicado perfectamente, por cualquiera de las teorías modernas vigentes en el momento actual: *Por la Grabar*, ya que el mecanismo normal o fisiológico de transporte del producto del metabolismo proveniente del tejido endógeno no modificado, fue exacerbado patológicamente por la intensa hiperplasia del tejido retículohistiocitario creado por el proceso cirrótico y localizado especialmente en el bazo, dando lugar a una exaltada producción de anticuerpos.

Por la de *Burnet y Femer*, pues el factor de autoreconocimiento de las células reticulohistiocitarias del bazo debido a la producción de proteínas patológicas endógenas por el proceso cirrótico, produjo la alteración de la naturaleza química del factor de reconocimiento de la célula reticulohistiocitaria y la alteración o destrucción de dicho factor de reconocimiento dio lugar a una vez que las células hemáticas propias (hematíes, leucocitos y plaquetas) normalmente conformadas, fueran confundidas y consideradas como cuerpos extraños al organismo o antígenos y destruidas por los anticuerpos formados. Y finalmente entran en las teorías los clones de células de Mackay y Burnet.

La simple esplenectomía, al extirpar este gran foco reticulohistiocitario patológico, demostró la veracidad de las teorías citadas y la certeza del diagnóstico inmunohematológico y del hiperesplenismo, al constatar la desaparición de dos de los anticuerpos (liemolítico y leucocitario) y la posible desaparición del plaquetario (que era

el más potente y que inició el cuadro) así como por la gran mejoría clínica y hematológica que presenta la paciente que luce prácticamente curada en el momento actual.

#### RESUMEN

1. Se presenta un caso de panhemocitopenia inmunológica que constituye la primera observación en Cuba y la tercera en el Mundo como caso estudiado y diagnosticado y la novena como estadística.
2. Se recomienda por su exquisitez la prueba biológica de Minscher y se destaca su importancia diagnóstica en este caso.
3. La esplenectomía fue el procedimiento de elección por el hiperesplenismo y por ser el bazo, fundamentalmente, el órgano creador de dichos anticuerpos.
4. Se comprueba postoperatoriamente, la desaparición de 2 de los anticuerpos, y la disminución considerable del tercer anticuerpo (plaquetario) que era el más potente y que, posiblemente, inició el cuadro.

#### SUMMARY

1. A case of an Immunologic Panhemocytopenia has been presented, being the first case observed in Cuba, and the third over the world as an studied and diagnosed case, and the 9th like Statistic case.

2. Minscher's biologic test is recommended by its diagnostical importance in this case.
3. Splenectomy was the elected procedure because of hypersplenism and for being spleen the fundamental maker of such antibodies.
4. Postoperatorially has been coinproved the disappearance of two of tliose antibodies and the considerable disminution of the third antibody (an tithrombocytis) that was the most powerful, and possibly wlio began this disease.

#### RESUME

1. Nous presentons un cas de, Panhemocitopénie immunologique aqui constitue la premiere observation foite a Cuba et la troisieme dans le mondé entier comme un cas étudié et diagnostiqué et la neuvieme comme un cas de stadistique.
2. Nous recommandons en vue de sa précision la preuve biologique de Minscher et neus detachons aussi la grande importance diagnostique que elle presente dans ce cas.
3. L'esplenectomia a etc la procede d'eleccion pour rhiperesplenismo et pour etre la rate fondamentalemente l'organe createur de ces anticorps.
4. Nous vérifions postoperatoirement la disparition de deuxdes anticouerps et la disminution considerable de troisieme anticorp (Plaquetaire) que était le plus puissant et qui, possiblement est celui qui a initié le cadre.

#### BIBLIOGRAFIA

1. —*J. II. I uulhan*: Imraunologys features of erythrocytes sensitizaron. I) Acquired hemolytic disease. Vol. XL, núm. 12-1085, Blood.
2. —*Vonloghem J.J. and Van der Hart M.*: Varietés of specific auto-antibodies in acquired hemolytic anemia. Vox sangui- nis. 4-129-1954.
3. —*Levine, P.; Ilobinson, E. y col.* A summary of atypical antibodies, rare genotypes and ABO hemolytic encountered in one year survery. Blood, 1956: 11-1907.
4. —*Fundenberg, H., and Salomon, A.*: Acquired agammaglobulinemia with autoimmunc hemolytic disease: Graft-versus host reaction. Journ. of Blood transfusión and imm. Vol. 6 No. 1-68-79, Jan. 1961.



5. —Torregrosa, Ai. V., Rodríguez Rosado, A. L. y Mantillas, M.: IX Congreso Internacional de Hematología de México, 1961.
6. —Lecurv, N. K. M., Loweinstein, L. and Shapiro, L.: Drug induced hemolytic anemia. IX Congreso Internacional de Hematología, México, 1961.
7. —Fon Loghem JI.: Auto-immune haemolytic anemia with renal failure due to phr- nacetin and PAS. *Lancet* I; 434-1960.
8. —Frumin, A. M. and Kohn, A.: Auto-immune hemolytic disease in acute leukemia. *Arch. Int. Med.* 95: 326-1955.
9. —Gasser, C.: Erythroblastopenic aigüe dans les anémies hemolytiques. *Le sang.*: 21: 237-1960; y Gasser C. Puré red cells anemia due to auto-antibodies. Immune type of plástic anemia (erythroblastopenia). *Le Sang.* 1955-26-6.
10. —Marchal and Duhamel, G.: L'Anemie hemolytique dans les leucémies. *Sang.* 21: 254-1950.
11. —Sansón, G.: Reazione-transfusionale da iso-immunizzazione al fattore C (rH) in sorto in bambino leucemico. *Riv. Emoter Immunoematol.* 1955, 2-87.
12. —Moeschlin, S. and Wagner, K.: Agranulocytosis due to occurrence of leucocyte agglutinins (Pyramidon and coid agglutinins). *Acta hemat.* 8-29-41, Jul. Aug. 192 (year Book, pag. 306).
13. —Dausset, Nenna A.: Brecy H. Presence d'une leuco-agglutinine dans trois serum\* de malades leucopeniques. *Sang.* 1953-24- 410.
- ISa. Doussfi. J.: Agranulocytoses et leucopénies immunologiques. *Sang.* 25 : 683-1954.
14. —Dausset, J., Nenna, A. Tseverenis, H. and Bernard, J.: Leuco-agglutinines. IV. La pancythopénie croniqué idiopathique avec leucoagglutinines serique. *Rev. d'Hemat.* 8: 316, 1953.
15. —Nimmi, M.: Leucopenia immunologica de auto-agglutinine insuggeti con linfogranuloma maligno a sede esplenica. *Bull. Soc. Ital. Emat.* 1955-3-495.
- 15a —Nimmi, M.: Manifestations auto-immuno hematologiques au cours de la maladie de Hodgkins. *Le Sang.* 1956-27-692.
16. —Johan Martensson and Inga Vikblad: Idiopathic immuno-neutropenia. Report of case with leukocyte agglutinating factor in the serum. *Blood.* 6: 632-1954.
17. —Ray L. Waljord, Roberto E. Anderson, L. Patricia Doy le: Leukocyte antibodies following single massive transfusion of living leukocytes at cardiac surgery. *Vox Sanguinary.* 6: 80-90, 1951, pag. 80-89.
18. —André, R.; Dreyfus, B. and Salomon, C.: Iso-immunization antileucocytes après transfusions. Anticorps antileucocytes et leucopenies. *Rev. franc. Clin. biol.* 3: 33- 1958.
19. —Salvatorre, Cabido: Comparsa di una leucoagglutinina sérica in corso di granuloma maligno trattato con butazolidina. *Rev. di emot ed immuno.* Vol. IV, fase. 1-1957, págs. 35-41.
20. —Evans, R. S., Ford, W. P.: Studies of bone marrow in immunological granulocytopenia. *Arch. Inten. Med.* 1958. 101-244.
21. —Bigelow and Desjorgues: Platelet agglutination by abnormal plasma factor in thrombocytopenic purpura associated with quinidine ingestión. *Am. Jor. Mas C.* 224- 274-280. St. 1952.
22. —Stejfanini, M. Dameshek, II., Calterjean, J. B., Adelson, E. and Mednikoff, I. B.: Studies on platelets. Observation on the properties and mechanism of action of a potent platelet agglutinine detected in the serum of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 8: 26-1953.
23. —Miescher, P., Vannotti, A.: Leuco et thrombopenie par auto-anticorps *Bull. Schweiz. Med. Wissenschaft.* 10-85-1954.
24. —Dausset, J.: Iso-leuco-anticorps antiplaquettes. *Proc. 7th Congress International Soc. Blood transfusion*, pag. 819, Karger- Basilea, New York. 1959.
25. —Dameshek, IV., Hollander, L.: Anémie hemolytique acquire sigüe provoqué par des auto-anticorps accompagnés de purpura thrombocytopenique chez un nourrisson de 7 semaines. *Rev. d'hemat.* 3: 31- 1951.
26. —Dameshek, II .. Takahashi, B., Duane, R.T. Pagne, R. and Chi, Kong Ling: Primary thrombocytopenie purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch. Int. Med.* 87: 48-195.
- 28.—Doan, C. A. y Wright, C. S.: Primar} eonfenital and secondary acquired splenir Panhemocitopenies. *Blood.* i: 10-1946.
27. —Kissmeyer-Nielsen. Demonstration of a thrombocytopenic and leucopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenia and leukemia. *Acta Hematológica* 9: 337-1953.
28. —Moeschlin s-Siegenthal, W., Gasser, C. and Hassig, A.: Immunopancytopenia associated with incomplete coid hemoagglutinine in a case of primarv atypical pneumonia. *Blood* 9: 214-1954.
29. —Dausset, J. et Bergerot-Blondell: Etudie d'un anticorp allergique actif en presence de para-amino-salicylate de soude (PAS) contra les hematies les leucocytes et les plaquettes humaines. *Jour. of Blood transfusion and immunology.* Vol 6, No. 1, Jan. 1961.
30. IVeinreich, j., Muller, IV.: Immuno haematologiache unter suchengen bain panzytopenie. *Acta-Haemat.* 16: 376-1956.
31. —Muller, W., Weinraich, J.: Uber die pthogenische Bedeutung von antikorpora bei einningen Pancytopenieformen. *Kleni Wschr.* 32: 916-1954.
32. —Mathoth, Y., Elian, E.: Coid specificity of lytic factors for eritocytes, leuckocytes and platelets in a case of pancytopenia. *Blood* 11: 735-1956.
33. —Guseaick and Nelken, etc.

Expresamos nuestro agradecimiento a los técnicos Sr. Mario García Arguelles y Luis Zerquera Novoa, que cooperaron en este trabajo.