

REVISTA CUBANA DE MEDICINA

Acogida a la franquicia postal como correspondencia
de segunda clase en la Administración
de Correos de la Habana.

CIRCULACION: 3,500 EJEMPLARES

VOLUMEN 5 No. 4

LA HABANA Rev. Cub. Med. 5: 385-398, Jul.-Ago. 1966

Importancia de la investigación de los anticuerpos plaquetarios por la prueba de Miescher en la resolución de 6 casos interesantes

Modificaciones en la ejecución e interpretación de la prueba

Por el Dr. Carlos Bidot Peralta

Colaboración de los Dres.:

JOSÉ M. ALONSO,(2) GERARDO DUARTE,(3) PEDRO
ULACIA(4) Y RUBÉN BORY(5)

Existen múltiples técnicas para la detección de anticuerpos plaquetarios, pero algunas de ellas adolecen del defecto de su complicada ejecución como sucede con la prueba de Coombs plaquetaria¹ y otras son falaces e inseguras.

1 Director del Banco de Sangre del Hospital Docente "Cdte. M. Fajardo", Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

2 Estomatólogo del Hospital Docente "Cdte. M. Fajardo", Zapata y D, Vedado, Habana, Cuba.

3 Interno del Hospital Docente "Cdte. M. Fajardo", Zapata y D, Vedado, Habana,

• Cuba.

Fajardo", Zapata y O, Vedado, Habana, Cuba

Por eso nosotros, contando con la facilidad de disponer de sangre fresca en cantidad y calidad adecuada para la ejecución de la prueba de Miescher, la ensayamos y ahora la estamos empleando sistemáticamente en los casos difíciles y seleccionados, lo que nos permitió, mediante una interpretación personal sospechar, aclarar y llegar a diagnósticos que por las pruebas plaquetarias ordinarias no hubieran sido posibles.

Tal es el motivo de nuestra presentación y que determinaron la selección de seis casos interesantes e instructivos en que ora siendo positiva la prueba, ora siendo negativas en ambos fue decisivamente útil para el esclarecimiento de la patología y cura ulterior del paciente.

El primer caso se refiere a un joven esplenectomizado siete años antes por enfermedad de Werlhof, en que la prueba de Miescher positiva intensa de anticuerpos plaquetarios, orientó hacia la búsqueda de la causa creadora de tales anticuerpos hallándose tan solo dos abscesos dentarios cuya extirpación y tratamiento llevaron a la cura del paciente.^{4,3}

Se trataba de R.M.V., H.C. 10,573, de 26 años, que desde niño presentó púrpura trombocitopénica crónica, con sangramiento a la extracción o caída dentaria, y síndrome hemorrágico de la piel y mucosas espontáneo o por microtraumatismos. Por ello ingresa por primera vez en el Hospital Clínico Quirúrgico el 4 de diciembre de 1958, encontrándosele bazo percutible, sepsis dentaria y varios ganglios submaxilares del tamaño de frijoles. Los exámenes de Laboratorio mostraron normalidad en las pruebas de coagulación, factores de coagulación, fibrinolisina y tiempo de protrombina, pero un medulograma con hiperplasia megacariopoyética y con un 50% de megacariocitos inhibidos e integridad de los restantes sistemas, conjuntamente con una trombopenia que osciló entre 40 y 43,000 plaquetas llevaron al Dr. Barquet Chediak al diagnóstico de enfermedad de Werlhof, siendo esplenectomizado el 20 de diciembre de 1958.

El bazo de 6 x 6 x 4 cms. era congestivo y de aspecto histológico compatible con hiperesplenismo. Pero 3 meses después vuelven a descender las plaquetas a cifras inferiores a las que motivaron su operación y se repiten crisis de tu púrpura caracterizada por petequias, equimosis y hematomas superficiales de piel y mucosas dentro de un cuadro hematológico de trombopenia persistente entre 23 y 48,000 plaquetas, irretractibilidad del coágulo, leucocitosis y neutrofilia en numerosos liemogramas, y

que condicionaron su ingreso en el Hospital 5 veces a lo largo de 7 años.

En el tercer ingreso (abril de 1962) le practicamos punción esternal y encontramos un cuadro medular similar al bailado por el otro compañero, pero lo interpretamos como anticorporal y practicada la prueba de Miescher, dió intensamente positiva, con una caída tan brusca de las plaquetas en el conejo no protegido que le produjo a las 5 horas una hematuria de la cual se recobró, pero las plaquetas permanecieron bajas más de 24 horas.

También fueron positivas las pruebas microscópicas.

Como sólo se hizo un tratamiento a los de cortisona y ACTH, obtuvo mejoría transitoria; al quinto ingreso fuimos nuevamente consultados y basándonos en el cuadro hematológico señalado y sobre todo por el Miescher positivo, hallamos la sepsis oral, pero no se hizo las radiografías indicadas; le hacen un tratamiento con Purinetol, que no sólo no elevó las plaquetas, sino que hizo evidente un gran absceso de tercer molar derecho, por lo cual pidió su alta del Hospital y acudió a mi consulta. El estudio radiológico mostró 2 abscesos dentarios y el tratamiento con estreptopenicilina por 3 días elevó las plaquetas a cifras más altas que se duplicaron a los 10 días de darle tratamiento según vamos a ver en el cuadro 1. Es preparado convenientemente y en las muelas extraídas se aísla un estreptococo alfa hemolítico y una Escherichia coli patógena sensible a varios antibióticos. El manejo de estos, asociado a vitamina B-12, extracto hepático oral, vitamina C y pequeñas dosis (5 a 10 nigs.) de cortisona así como un protector capilar, lo han mantenido normal durante más de un año, hasta el momento actual (según vemos en el cuadro 2).

CUADRO No. 1

R. M. V. EXAMENES SERIADOS DESPUES DE LAS EXTRACCIONES DENTARIAS

Fecha	Hemat.	Leuc.	Plaq.	Difer.	Observ.
8 Feb/65	4.97	27,600	108,000	Pol. 75 Stab. 3	Coag. Normal
12 Feb/65	5.40	23,600	86,300	Poli: 71 St: 1	Furodone
17 Feb/65	5.01	20,900	81,000	Juv. 1 Pol: 69	Coag. Normal Gran. R. Plaq.
22 Feb/65	5.01	21,200	166,000	Pol: 65	
27 May/65	4.55	12,600	390,000	Pol: 81	Ahd. Crup. Plaq. Coag. Retract. Abd. Grup. Plaq.
ii Jun/65	5.01	14,400	415,000	Pol: 81 St: 1	
28 Jun/65	5.02	13,400	286,000	Pol: 63 St: 1 Juv. 1	Coag. Normal Coag. Retract.

CUADRO No. 2 EXAMENES SERIADOS DESPUES DE LAS EXTRACCIONES DENTARIAS

Fecha	Hemat.	Leuc.	Plaq.	Difer.	Observ.
8 jul/65.....		205.000		Pol:83	Retrae. Alg. M
27 jul/65.....	4.96	11.200	224.000	Pol:66Juv.1	Retraetil
2 Ago/65.....	4.78	15.450	225.000	Pol:60	-
23 Ago/65.....	4.72	10.600	145.000	Pol:67	-
30 Ago/65.....	5.20		160.000	Pol:71	-
2 Sep/65.....	4.78	15.450	225.000	Pol:60	-
23 Sep/65.....	4.72	10.600	145.000	Pol:67	-
30 Sep/65.....	5.20	6.200	161.000	Pol:71	-
14 Oct/65.....	4.71	7.600	167.000	Pol:66	Lipochol
12 Nov/65.....			220.000		

Resumen: Prueba de Miescher positiva, aunada a cuadro febril previo a la exacerbación del síndrome purpúrico, leucocitosis y neutrofilia persistente, trombopenia constante y focos sépticos dentarios nos dieron el diagnóstico de púrpura trombocitopénica infecciosa, que tratada adecuadamente llevaron a la cura del paciente.

El segundo caso era muy similar al anterior, pues se trataba de tina jovencita de 14 años, que desde niña padeció de sangramiento a la caída de cada pieza dentaria. Al establecerse la menarquia hizo metrorragia de 13 días con necesidad de transfusión. Previamente se le había

encontrado anemia intensa, trombopenia entre 40 y 76,000 y prueba de coagulación venosa muy prolongada con coágulo blando e irretráctil, pero al producirse su primer ingreso en el Hospital Docente "Cmde. Fajardo", el 21 de junio de 1962, no pudo comprobarse esos extremos, siendo dada de alta muy mejorada con tratamiento cortisónico.

Al repetirse la menorragia 3 meses después y como posible secuela de un sarampión, vuelve a ingresar el 18 de diciembre de 1962 y las investigaciones efectuadas llevaron a otro compañero al diagnóstico de Enfermedad de Werlhof: tenía 1.650,000 hematíes, trombopenia

entre 68 y 25,500 y leucocitosis de 15 mil 500. El tratamiento con transfusiones y corticoides la normaliza y el 12 de febrero de 1963 fue *esplenectomizada* extrayéndosele un bazo de 10 x 7 x 4 cms., siendo dada de alta el día 22.

Pero al igual que el caso anterior, la esplenectomía no resolvió el problema, pues en diciembre hace nueva menorragia de 13 días, y en julio 2 de 1964 las plaquetas están en 60.000. Los conteos mostraron leucocitosis de 19,050 y 20.000 y la aparición de epistaxis abundantes de 2 días de duración,

hematuria-, anemia y lesiones eczematosas de la piel de ambos pies condicionan su reingreso el 19 de noviembre de 1964. Los exámenes mostraron una anemia de 2 millones 900,000, trombopenia de 80,000 y 15,500 leucocitos con 68% de neutrófilos.

Se revalora el diagnóstico de púrpura trombopénica idiopática y la prueba de Miescher da intensamente positiva (véase cuadro 3), por lo que nos dedicamos a localizar la causa creadora de tales anticuerpos; encontramos una amígdala hipertrófica, con criptas llenas de

CUADRO No. 3

Caso Núm. 2. A. H. G. PRUEBA DE MIESCHER: Púrpura autoinmune infecciosa (estreptococo Beta hemolítico en amígdalas)

Conejo (suero no absorbido)	Hematies	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	3.420.000	6,000 Poli 58%	370.000
A la primera hora	3.870.000	2,000 Poli 11% Poli 78%	210.000
A la quinta hora	3.920.000	6,000 Poli 60%	190.000
A las 24 horas	3.470.000	5,500	240.000
Conejo (con suero absorbido)	Hematies	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4.520,000	6,200 Poli 59% Normales	362,000
A la primera, quinta y 24 horas	Normales		Normales

Prueba de Anticuerpos plaqueta/arios de Miescher: Positiva + -f + pues a las 5 horas hay más de un 50% de descenso plaquetario y se sostiene 24 horas.

Las otras pruebas: Malivaud y Dausset Pos. + + + Presumptiva plaq. Pos. — | - Evans Pos. + - | -.

CONCLUSION ES: Púrpura autoinmune a posible etiología infecciosa.

pus y cuya flora estaba constituida por un cultivo puro de estreptococo beta hemolítico que nos llevó al diagnóstico de púrpura trombocitopénica infecciosa.

Un tratamiento con antibióticos local elevó bruscamente las plaquetas a 310 mil confirmando la etiología señalada, siendo dada de alta muy mejorada en diciembre, con orden de reingresar para operarla de las amígdalas. Es de significar que el medulograma practicado el 10 de diciembre de 1964 mostraba las alteraciones de detención de maduración de los blastos de la serie megaca

riopoyética y cuyo criterio determinó su operación anterior.

Finalmente el 19 de julio de 1965 es operada de las amígdalas, siendo dada de alta el 21 muy mejorada, sin manifestaciones purpúricas hasta el momento actual.

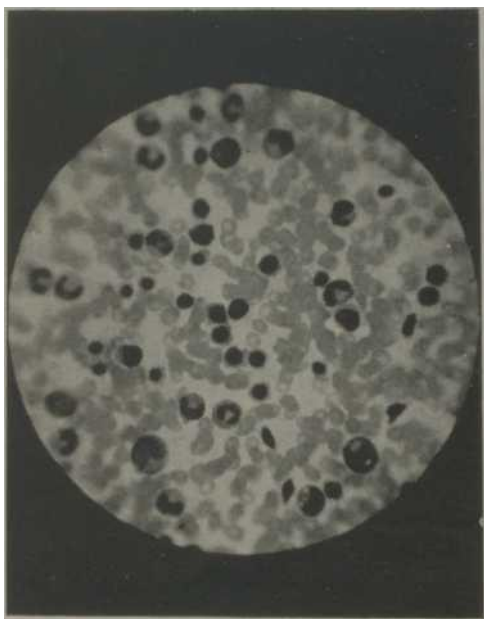
Tercer caso: Panhemocitopenia inmunológica con los 3 anticuerpos. Se trató de R.A.G., mujer de 45 años que ingresa en el Hospital Clínico Quirúrgico el 6 de mayo de 1963. Había recibido accidentalmente 2 golpes en la zona esplénica un año antes y al mes siguiente

aparecieron manchas purpúricas de la piel de las extremidades, encontrándole anemia y trombopenia con esplenomegalia y sin adenopatías.

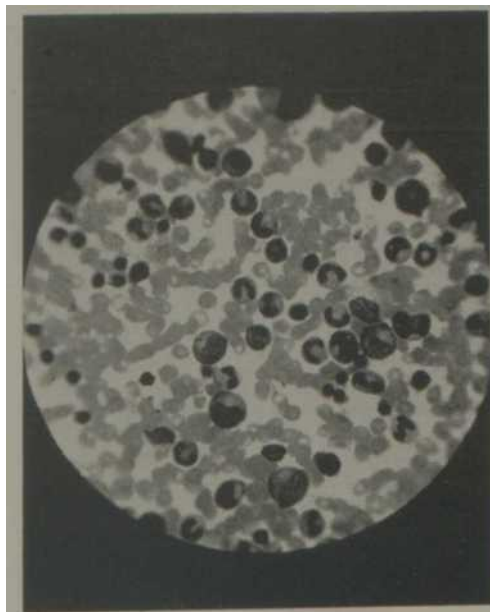
Las investigaciones practicadas por no otros mostraron anemia de 3 millones 700,000, leucocitos 5,000 y plaquetas 137,000, que 4 días después están en

84.0. La bilirrubina total era 1.9%. Tres semanas después la anemia es de 3.400.000.

Las demás investigaciones de rutina, células LE, prueba de Huck y hepáticas eran negativas. Clínicamente síndrome anémico y purpúrico, gran esplenomegalia, no arañas vasculares ni eritema palmar. El medulograma arrojó hiperplasia de la leucoblástica con cierto arresto de maduración, hiperplasia eritroblástica a predominio normo-eritroblástico e hiperplasia de la megacariocítica, pero menos intensa (véase micro- fotografía a y b).



Microfotografía A.-Medulograma: Intensa hiperplasia de la serie eritroblástica. Obsérvese 26 normoblastos frente a 16 elementos leuco- Másticos.



Microfotografía B.-Médula. Hiperplasia manifiesta de la serie leucoblástica. Véase los mielocitos y aumento sensible de normoblastos.

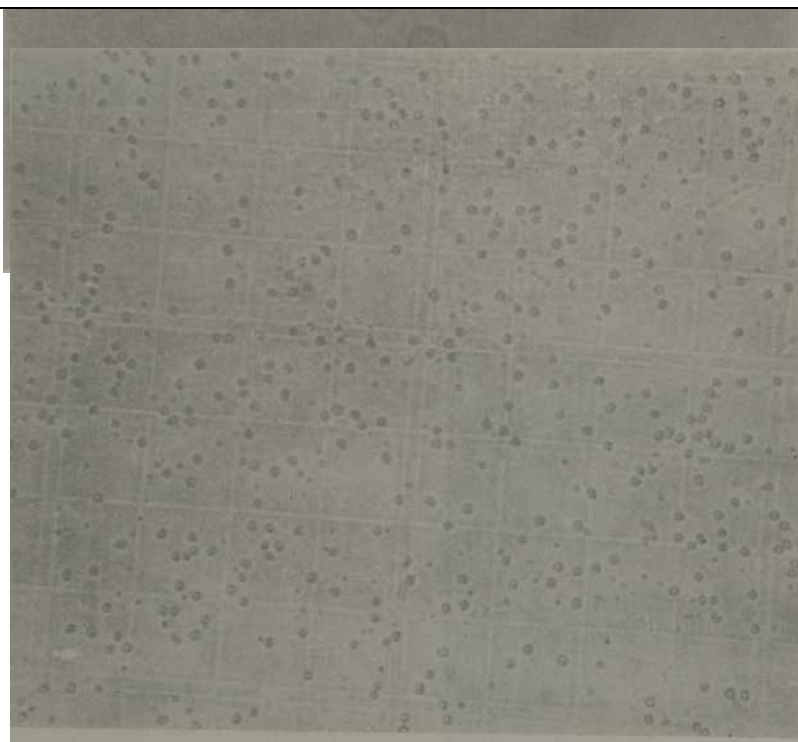
La esplenocntracción adrenalínica dio bazo congestivo y se llegó al diagnóstico de panhemocitopenia inmunológica^{4,5,8,7} con hiperesplenismo gracias a la prueba de Miescher. En efecto: la prueba practicada en virtud de que el cuadro se inició con síndrome purpúrico fue positiva +4—1~+ (según podemos ver en el cuadro) en el conejo no protegido hubo caída de las plaquetas de 350.0 a 6.000 a las 5 horas, lo cual no sucedió con el protegido; pero en ambos conejos se produjo además una anemia que en el no protegido llega a 1.800,000 y una leucopenia de 2,000, muriendo el animalito de anemia y hemorragia aguda, (hematuria y enterorragia) (véase cuadro 4 y micros c y d).

Esta caída de los tres elementos leucocitarios nos hizo sospechar anticuerpos hemolíticos comprobándose con una prueba de Coombs indirecta positiva H—I—b y anticuerpos leucocitarios por una prueba de Dausset positiva +++ y

CUADRO No. 4

Caso Nútn. 3.- R. A. PRUEBA DE MIESCHER: Pan-hemocitopenia inniulógica

Conejo (con suero no absorbido)	Hematies	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4.82(1,000	8,200	350,000
A la primera hora	3.020,000	3,400	51,000
A la quinta hora	1.800,000	2,000	6,000*
* Muere el animal de anemia y hemorragia aguda.			
Conejo (suero absorbido)	Hematies	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4.600,000	7,500	330,000
A la primera hora	3.800,000	6,000	298,000
A la quinta hora	3.100,000	4,500	300,000
A las 24 horas	3.010,000	4,000	310,000
<i>Anticuerpos plaquetarios:</i>	Miescher Pos. —i—(- Evans Pos.	++ Stefanini, Plit	man y
	Malivaud Pos. ++.		
<i>Anticuerpos hemoliticos:</i>	Prueba de Coombs directa Negativa.	Indirecta Positiva	++ + .
<i>Anticuerpos leucocitarios:</i>	Prueba de Dausset: Positiva.		



Microfotografía C. 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.

estableciéndose firmemente el diagnóstico señalado.

Practicada la operación el 21 de junio de 1963 se extrajo un bazo de 2,300 gramos, superficie lisa y de 30 x 16 x 11 centímetros, muy congestivo y con hiperplasia

de los folículos. La biopsia del hígado arrojó cirrosis portal con lo cual se aclaró la etiología de los anticuerpos.

Después de una complicación pleural postoperatoria, es dada de alta muy me

jorada alcanzando 332,000 plaquetas, 9,0 leucocitos y 4.070,000 hematíes. El 23 de abril de 1964 llega a 589,000 plaquetas, 9.900 leucocitos y 4.310,000 hematíes y las pruebas inmunológicas eran negativas de anticuerpos hemolíticos y leucocitarios, persistiendo el Miescher débilmente positivo de anticuerpos plaquetarios.

Cuarto caso: Panhemocitopenia no inmunológica con Miescher negativo: Aquí se llegó al diagnóstico de hiperesplenismo enfermedad.

Se trataba de E.L., H.C. 431.216, mujer de 46 años que ingresa en el Hospital Docente "Cmdte. Fajardo" el 26 de agosto de 1964, por anemia, astenia, disnea, somnolencias y antecedentes 3 meses antes, de calambres en brazo derecho, por lo cual recibió tratamiento primero oral y después inyectable de butacifona y vitamina B-12 con anemia

de 2,660,000 necesitando 2 transfusiones de sangre.

Después de ellas tiene 1.880,000 y leucopenia de 2,650. Ya en el Hospital la anemia oscila entre 1.870,000 y 1 millón 900,000, leucopenia de 4.000 y 4,500, que se mantuvo un mes a pesar de transfusiones de sangre, esteroides y ACTH, etc. En 26 de setiembre hay trombopenia de 76,800 que en octubre desciende a 15,000, reticulocitosis entre 12 y 8% y dos constantes corpusculares de anemia macrocítica con anelohidria histamino resistente.

Se pensó en aplasia tóxica (butacifona) o desplazamiento celular por leucosis o tumoral, pero el medulograma mostró hiperplasia ligera de las series leuco y megacarioblástica y gran hiperplasia eritroblástica, por lo cual se planteó proceso autoinmune o hiperesplenismo primario.^{8,9,10,11}

Los exámenes inmunohematológicos de anticuerpos plaquetarios por la prueba de Miescher fueron negativos de estos anticuerpos, lo que fue ratificado por las pruebas microscópicas (*Stefnini, Plitman, Evans, etc.*)

Sorpresivamente y según nuestra modificación encontramos que el suero del paciente provocó una caída brusca de los hematíes (hemolisis) en el conejo no protegido de 4.875,000 a 3.750.000 en la primera hora, luego sube 4.070,000 y finalmente muere a las 20 horas en un cuadro de hemolisis

completa con un 20' de normoblastos en periferia. El protegido hizo anemia menos brusca pero más sostenida de 4.580.000 bajó a 4.250,0 en la primera hora; 3.810,000 en la quinta hora y 2.830.000 en las 24 horas, recuperándose y sobreviviendo (véase cuadro 5).

Esto confirmó la presencia de un agente hemolítico no inmunológico, pues tanto las crioaflutininas como la prue-

CUADRO No. 5

Caso Núm. 4.—E. L. P. PRUEBA DE MIESCHER: Hiperesplenismo.

Conejo (suero absorbido)	Hematíes	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4,480,000	6,000	480,000
A la primera hora	4.250,000	3,500	155,000
A las 5 horas	3.810,000	3,000	400,000
A las 24 horas	2.830,000	2,000	390,000
Conejo (suero no absorbido)	Hematíes	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4.750,000	6,000	340,000
A la primera hora	3.760,000	7,000	80,000
A las 5 horas	4.070,000	3,000	360,000
A las 24 horas crisis hemolítica con 20% de normoblastos y muere el animal.			
<i>Anticuerpos plaquetarios:</i> Miescher Negativo. Pruebas microscópicas: Negativas.			
<i>Anticuerpos hemolíticos:</i> Pruebas de Coombs directa e indirectas: Negativas. Crioaflutininas y Witebsky: Negativas.			
<i>Anticuerpos leucocitarios:</i> Pruebas de Dausset y Van Loghem: Negativas.			
CONCLUSIONES: Hiperesplenismo enfermedad.			

ha de Coombs directa e indirecta, a temperatura diferenciales, como la prueba de Witebsky hechas por nosotros fueron negativas.

El suero también provocó en ambos conejos una leucopenia intensa: en el no protegido de 6,000 descendió a 3,000 a las 5 horas y el protegido de 9,000 bajó a 3,500, 3,000 y 2,100 en 24 horas en vista de lo cual hicimos las pruebas de Dausset y Van Loghem que dieron negativas de anticuerpos leucocitarios.¹²

En cuanto a las plaquetas hubo una secuestación transitoria: de 480.000 en el absorbido cayó a 155,000 en la primera hora para ascender en la quinta

hora a 400,000 y en el no protegido de 3-10.000 cae a 80,000 en la primera hora y asciende a 360,000 en la quinta hora.

Como en ambos conejos hubo igual caída transitoria y las pruebas plaquetarias ordinarias eran negativas, se llegó al diagnóstico de hiperesplenismo enfermedad. A pesar de varias transfusiones se mantuvo este estado, y nuevo medulograma arrojó igual resultado con hiperplasia retículo-histiocitaria, con hierro sérico de 216 megm x 100 cc. y las alteraciones macrocíticas ya señaladas; se hace estudio de absorción de la vitamina B-12 que dio normal, y del metabolismo del hierro (Fe 59) que

mostró utilización de] hierro normal, incorporación de hierro globular normal, actividad hemocaterética del S.R.E. en bazo, hígado e iliaco a predominio hepático, pero esa actividad era "por pousses" en los días 2^o y 3^o y 9^o. Por último la supervivencia de los hematíes era de 26 días y llegándose al diagnóstico de anemia hemolítica. Clínicamente la paciente tenía microadenopatías submaxilares, ligera tumoración al tacto rectal y bazo ligeramente aumentado.

Por fin se hace esplenectomía el 21 de diciembre de 1964 encontrándose el bazo adherido a los planos profundos y algo friable y un pequeño fibroma sub-seroso del útero, extrayéndose el bazo de 10 x 8 x 7 cms. cuyo estudio histológico arrojó ser compatible con hiperesplenismo. Fue dada de alta el 1 de enero de 1965 muy mejorada.

Quinto caso: Prueba de Miescher negativa, llegándose al diagnóstico de púrpura infecciosa: Este caso semejante a los dos primeros, una joven de 21 años,

H. C. 446,303, con síndrome purpúrico trombocitopénico en que la prueba de Miescher orientó a púrpura infecciosa, hallándose 9 abscesos apicales a cultivo puro de alfa hemolítico. Tenía hematomas superficiales en ambos muslos, refiriendo que desde hacía 2 años padecía de hematomas y equimosis al menor traumatismo, las heridas pequeñas sangraban mucho y tuvo una gran hemorragia postpartum tan severa, que requirió varias transfusiones de sangre. Finalmente sus dos últimas menstruaciones fueron muy prolongadas y abundantes.

Sus análisis mostraron, en febrero de 1965, una trombopenia que en marzo llega a 10,000 con Rumpel Leede negativo, tiempo de protrombina normal y un medulograma con hiperplasia de la

gránulo y megacariopoyética con predominio de formas inmaduras y escaso poder plaquetogénico que llevó al doctor Ulacia al diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática. El tratamiento con corticoides llevó las plaquetas en 25 de mayo a 165,000, pero con una leucocitosis de 14,650 y 16% de neutrófilos, así como anemia. En 9 de mayo caen a 7,500 plaquetas y leucocitosis de 14,750 con alteraciones anémicas y macroplaquetas, doce días después suben a 125,000 para caer en junio 3 a 45,000.

Estas oscilaciones se mantuvieron hasta el 27 de agosto en que le practicamos un chequeo por indicación del Dr. F. López Fernández constatando cifras normales de plaquetas (381,000) con reticuloitosis normal, Coombs directa e indirecta negativas, células LE negativas y pruebas de coagulación normales, pero con leucocitosis de 15,900 y neutrofilia de 75%. Nosotros planteamos al clínico la posibilidad de púrpura trombocitopénica infecciosa. Posteriormente le practicamos la prueba de Miescher que fue negativa de anticuerpos plaquetarios y orientó hacia púrpura infecciosa. El examen somático permitió constatar la presencia de 9 abscesos apicales y después de una preparación a base de antibióticos, ACTII y Rutascorbin, se extrajeron en grupos de 2 ó 3 cada vez, aislándose un cultivo puro de estreptococos alfa hemolítico. Cada movilización bacteriana por extracción dentaria fue seguida de caída plaquetaria hasta el momento actual que se han estabilizado por encima de 100,000.

Sexto y último caso: Miescher negativo. Púrpura trombocitopénica infecciosa aguda y anemia hemolítica auto-inmune: Esta joven F.C., H.C., ingresa el 20 de octubre de 1964 en la Clínica del Estudiante del Hospital Docente

“Comdte. M. Fajardo” con un síndrome hemorrágico de la piel y mucosas y síndrome hemolítico.

Al examen somático *solo* tenía discreta esplenomegalia, tinte subictérico y manchas purpúricas de la piel y mucosas. Ambos cuadros se intensifican, aparecen hemalemesis y después melenas profusas, se descubre una hepatomegalia que aumenta rápidamente a 3 traveses de dedo y que persiste a lo largo de 3 meses que duró la enfermedad.

Los exámenes de laboratorio e inmunohematológicos establecieron firmemente el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, por la detección de erioaglutininas hasta la dilución de 1 x 256, anticuerpos completos y auto-hemolisinas de etiología viral por el antecedente de neumonitis viral, cuadro clínico y radiológico y resultado de la necropsia de uno de los conejos de la prueba de Miescher.^{13,14}

Por sospecharse síndrome de Fisher Evans se indicó y practicó la prueba de Miescher que resultó de inmenso valor,

ya que ambos conejos mostraron anemia intensa y leucopenia con un síndrome febril prolongado de 38° a 39° y 40°, que me permitieron plantear púrpura trombocitopénica infecciosa aguda, ya que el proceso hemolítico de la enferma no explicaba el cuadro febril y hematológico por sí solo.

Las plaquetas no se alteraron siendo la prueba negativa de anticuerpos plaquetarios, al igual que las microscópicas (*Stefanini, Evans, Plitman*, etc.) (véase cuadro 6).

Ya la prueba de Coombs y otras habían ratificado el carácter hemolítico autoinmune de la anemia y las pruebas de Dausset y Van Lagem fueron negativas de anticuerpos leucocitarios. Dada la gravedad de la paciente se celebró ese día una Junta y en ella explicamos nuestras conclusiones y la necesidad de iniciar un tratamiento estreptopenicilínico e indicar hemocultivo y coprocultivo, ya que el tratamiento durante 6 días a base de transfusiones de sangre fresca, concentrados plaquetarios, cortisona, ACTH, etc., fue inefectivo, lo

CUADRO No. 6

Caso Núm. 6.—F. C. C. PRUEBA DE MIESCHER: Anemia hemolítica autoinmune y Púrpura trombopénica aguda infecciosa.

Conejo (suero absorbido)	Hematies	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4.610,000	8,000	390,000
A la primera hora	3.090,000	7,600	330,000
A la quinta hora	3.870,000	6,000	400,000
A las 24 horas	4.600,000	4,000	360,000
Conejo (suero sin absorber)	Hematies	Leucocitos	Plaquetas
Antes de la prueba	4.520,000	9,000	300,000
A la primera hora	2.980,000	4,500	330,000
A la quinta hora	3.820,000	5,000	401,000
<u>A las 24 horas</u>	4.730,000	4,500	430,000

CUADRO A

EXAMENES HEMATOLOGICOS SERIADOS ANTES DEL TRATAMIENTO ANTI-INFECCIOSO

	22/10/64	25/10/64	26/10/64	27/10/64	29/10/64	30/10/64
Hemoglobina	7.27 gr.	7.35 gr.	9.12 gr.	7.71 gr.	7.78 gr.	8.8 gr.
Hematíes	2.240		2.60	2.48	2.40	2.52
Leucocitos	9,300	10,000	11,100	12,100	15,600	18,500
Heraatocrito	21%	26%	25%	23%	20%	28%
Plaquetas	5,000	22,000	15,000	—	—	20,000
Diferencial	Neutróf. Anaeos. Alt. Anem.	Neutróf. 2% Alt. Anem.	Neutróf.	Neutróf. Me. 2 Pl. 2 Alie. Anem.	Neutróf. Norm. 12	Norm. 4%
Reticulocitos	6%	6%	10%	—	20%	—
Bilirrubina indirecta	—	—	3.(0 mlg.	—	2.40 mlg.	—
Bilirrubina total	—	--	3.60 mlg.	•—	3.00 mlg.	—

CUADRO B

EXAMENES HEMATOLOGICOS SERIADOS DESPUES DEL TRATAMIENTO ANTI-INFECCIOSO

	2/11/64	6/11/64	10/11/64	17/11/64	20/11/64	7/12/64
Hemoglobina	14.70 gr.	12.83 gr.	12.83 gr.	15.4 gr.	—	—
Hematíes	4.60	45.6	4.68	4.93	—	—
Leucocitos	15,150	11,750	9,500	10,750	7,000	—
Hematocrito	44%	43%	45%	48%	—	—
Plaquetas	88,50(1	180.000	185,000	180,000	—	—
Diferencial	Neutróf. Miel: 3%	Neutróf. —	Normal —	Lig. Neutróf. .	Normal —	— —
Reticulocitos	12%	4.5%	--	—	---	—
Bilirrubina indirecta	1.35 mlg.	1.25 mlg.	0.85 mlg.	—	-	0.40 mlg.
Bilirrubina total	1.45 mlg.	1.45 mlg.	1.25 mlg.	—	-	0.80 mlg.

cual no fue aceptado. Afortunadamente al día siguiente la enferma presentó tos, fiebre alta y un síndrome pulmonar viral acompañado de nueva melena, decidiéndose el uso de la estreptopenicilina. La respuesta fue verdaderamente dramática en el orden clínico y hematológico (véanse cuadros A y B). La subida de las plaquetas controló el sangramiento viscera] y de las mucosas, así como el infeccioso viral, con lo que la anemia fue yugulada rápidamente y una sola transfusión llevó los hematíes a cifras normales; la fiebre descendió y los reportes bacteriológicos (véase cuadro D)

mostraron hemocultivo positivo a Salmonella D y coprocultivo también positivo a este germen.

De acuerdo con los antibiogramas obtenidos se manejaron los antibióticos y permitieron combatir efectivamente una complicación de derrames articulares de la rodilla derecha, a repetición y donde por dos veces se aisló la salmonella D, hasta la desaparición y cura del proceso articular con dosis adecuada de radioterapia profunda antiinflamatoria.

Vencido finalmente un síndrome neuromuscular de parestesias de los miembros inferiores, dolor precordial y taquicardia

paroxística fue dada de alta curada en los primeros días de enero de 1965.

Sólo queda por recalcar que cualquier otra prueba lio hubiera sido tan valiosa ya que según vimos nuestra enferma estuvo al borde de una esplenoclonía y de la muerte, y el tratamiento instituido (mucho antes del reporte bacteriológico) la llevó a la superación de su cuadro desesperado, gracias a la interpretación nuestra de una prueba de Miescher negativa de anticuerpos plaquetarios, pero evidentemente infecciosa.

En cuanto a la *prueba biológica de Miescher* fue realizada según la técnica de este investigador, empleando cada vez dos conejos que se inyectaron con el suero del paciente en ayunas, y los anticuerpos plaquetarios son absorbidos en una de las muestras con el concentrado plaquetario de 80 cc. de sangre fresca del mismo grupo sanguíneo e inyectado en cantidades adecuadas según el peso corporal de cada animal. El otro conejo se inyectó con el suero sin otra manipulación.

Los conteos plaquetarios fueron efectuados también a la primera, quinta y 23 horas en ambos conejos, estableciéndose la presencia de anticuerpos plaquetarios según el porcentaje de caída de éstas, en el animal no protegido y en el protegido en relación con los conteos iniciales en ayunas, y que deberá ser de más de un 30%. Permite detectar *toda clase* de anticuerpos plaquetarios (pan-anticuerpos, isoanticuerpos y anticuerpos alérgicos plaquetarios).

La modificación radica:

1. Los conteos los practicamos en la sangre de la oreja de los conejos usando mezcladores de Potain para hematíes siliconizados usando como

diluyente la solución de secuetranodisódico al 5% en solución salina al 0.7%.

2. Contamos no sólo las plaquetas de ambos conejos, sino también los hematíes y leucocitos, anotando el porcentaje de caída en ambos, así como la presencia de fiebre, sangramiento y cualquier otro trastorno, siendo frecuente la muerte del animal no protegido, si la concentración de anticuerpos es muy grande.
3. Hacemos conteo diferencial de leucocitos y verificamos las plaquetas cuanti y cualitativamente en extensiones de sangre de ambos conejos, coloreadas por el Giemsa. Igualmente anotamos las alteraciones eritrocitarias.
4. Observada alguna anormalidad plaquetaria, leuco o eritrocitaria hacemos las pruebas inmunológicas correspondientes o adicionales para aclarar el cuadro de los conejos y las correlacionamos con el cuadro del paciente.

Interpretación: En cuanto a la interpretación como vemos, no nos limitamos a la presencia o ausencia de anticuerpos plaquetarios y su comprobación ulterior, por las pruebas microscópicas, como en la prueba de Miescher clásica, sino que la ampliamos y sacamos conclusiones de las alteraciones que presentan los leucocitos y hematíes elevando pues la prueba a una valoración total de los tres elementos hemáticos. Esto tiene su base, pero sin sus inconvenientes en el empleo de pruebas biológicas de humano a humano, como por ejemplo la demostración de anticuerpos leucocitarios (*Moeschlin, Siegenthaler,¹ Gasser y Hassig*) transfundiendo 300 cc. de sangre de paciente a un individuo sano y provocándole leucopenia, o la transfusión de 100 cc. de plasma

de un niño con panhemocitopenia anticor-
poral a otro niño con gran leucocitosis por
infección respiratoria y provocarle leucopenia
y trombopenia, a las 3 horas de impuesta la
transfusión y que perdura a veces 24 horas
(caso de *Mathoth* y *Eliam*) Las ventajas
de nuestra modificación son obvias dada su
falta de peligrosidad (supongamos que la san-
gre del caso 6 fuera inyectada a un individuo
sano), su sencillez y gran sensibilidad, son
indiscutibles.

No obstante hacen falta dos requisitos:
tener un banco de sangre que nos suministre
la sangre fresca y en cantidades adecuadas y
capacidad técnica hematológica en ejecutar la
prueba para obtener buenos resultados y una
interpretación correcta de los datos ob-
tenidos.

CONCLUSIONES

1. Se presentan 6 casos clínicos interesantes
en que la prueba de Miescher y su
interpretación ampliada por nosotros fue
decisiva en el establecimiento del
diagnóstico.
2. Dos de ellos presentaban anticuerpos
plaquetarios y habían sido es-
plenectomizados varios años antes por
enfermedad de Werlhof y la prueba
permitió hallar la etiología y cura de
ambos pacientes.
3. Dos casos de panhemocitopenia en que la
prueba de Miescher orientó uno hacia
panhemocitopenia inmunológica y el otro
a hiperesplenismo enfermedad, siendo
esplenectomizados y comprobándose el
diagnóstico.
4. Los restantes casos, uno se trataba de
púrpura infecciosa que se sospechó por la
prueba de Miescher y el otro era púrpura
infecciosa con anemia hemolítica
autoinmune a etiología infecciosa que
curaron.

5. Se presenta la modificación de la prueba y
la interpretación nuestra que abarca los 3
elementos hemáticos elevándola a prueba
biológica global total.

SUMMARY

1. Six interesting clinical cases in which
Miescher's test and the modified in-
terpretation of its results were deci-
sive to establish a diagnosis are presented.
2. Two of these cases showed platelet
antibodies and several years before had
been subjected to splenectomy because
Werlhof's disease had been suspected. The
results of the test allowed the author to
discover the etiology and both cases were
completely cured.
3. Two cases of panhemocytopenia; im-
munological panhemocytopenia in one
case and primary hypersplenism in the
other were suggested by the test. In both
cases splenectomy was performed and
diagnoses corroborated.
4. In the fifth case Miescher's test led the
author to suspect infectious purpura and,
in the last one, autoimmune hemolytic
anemia of infectious etiology. Both cases
were cured.
5. The modifications of the Miescher's test
as well as the author's own inter-
pretation of the results in which all three
hematologic series are taken into
consideration, have made of it a total
global biological test.

RESUME

1. On présente six cas cliniques intéres-
sants où l'essai de Miescher et son
interprétation par nous a été décisive
pour établir le diagnostique.
2. Deux d'entre eux présentaient des
anticorps plaquettaires et avaient

- été splenectomisés quelques ans plus tôt pour maladie de Werlhof et l'épreuve nous pennis de trouver l'étiologie et la guérison des deux patients.
3. Deux cas de Panhemocytopenie où l'épreuve de Miescher nous orienté d'un côté vers Panhemocytopenie immunologique et de l'autre vers hiperesplénisine; on les a splenectomisés et l'on vérifia le diagnostic.
 4. Les autres cas, l'un était de purpura infectieuse qu'on suspeeta par éépreuve de Miescher et l'autre était de purpura infectieuse avec anémie hémolitique auto-immune á étiologie infectieuse qu'on a guéries.
 5. On présente la modification de l'épreuve et notre interprétation qui englobe les 3 éléments hématisques la portant á épreuve hialogique glohale totale.

BIBLIOGRAFIA

1. —*Fluckiger, P., Hassig, A. and Koller, F.*: The technique of the platelet-Coombs test. *Acta haemat.* 12-339-341, 1954.
2. —*Dettori, AG.*: Purpura acuta trombocitopenia secundaria ad infezione locale dentaria. *Min. Med.* 45-670, 1954.
3. —*Pérez Moreno, B.*: Thrombopenie purpura secondary to infection (TPI). With the report of 3 clinical cases. *Acta. Pediat. Esp.* 19: 410-25, Jul., (Sp.) 1961.
4. —*Dausset, Nenna A.*: Brecy H. Presense d'une leuco-agglutinine dans trois serums de malades leucopeniques. *Sang.* 24410. 1953.
5. —*Dausset, J.*: Agranulocytoses et leucopénies iminunologiques. *Sang.* 25: 683, 1954.
6. —*Evans, R. S. and Ford, IV. P.*: Studies of bonemarrow in immunological granulocytopenia. *Arch. Intern. Med.* 101-244, 1958.
7. —*Stejtinini, M., Dameshek, W., Callerjean, J. B., Adelson, E. and Mednikoff, I. B.*: Studies on platelets. Observation on the properties and meehanism of action of a potent platelet agglutinine detected in the serum of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 8: 26, 1953.
8. —*Salvatorre, Cabbido*: Comparsa di una leucoagglutinina sérica in corso di granuloma maligno trattato con butazolidina. *Rev. di emot ed immuno.* Vol. IV: fase. 1, págs. 3541, 1957.
9. —*Miescher, P., Vannotti, A.*: Leuco et thrombopenie par autoanticorps *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wissenschaft.* 10-85, 1954.
10. —*Moeschlin, S. and Wugner, K.*: Agranulocytosis due to occurrence of leucocyte agglutinins (Pyramidon and coid agglutinins) *Acta hemat.* S: 2941, Jul. Aug. 192 (year Book, pág. 306).
11. —*Doan, C. A. y Wright, C. S.*: Primary congenital and secondary acquired splenif Panhemocytopenies. *Blood.* 1: 10, 1946.
12. —*Miescher, P.*: Leucopénie chronique par "auto-anticorps". *Acta haemat.* 11, 152-167. 1954.
13. —*Vaulhan, J. II.*: Immunologys features of erythrocytes sensitization. D) Acquired hemolytic disease. Vol. XL: Niim. 12-1085, Blood.
14. —*Von Loghem, J.J. and Van Der Hart, M.*: Varietés of specific auto-antibodies in acquired hemolytic anemia. *Vox sanguinis.* 4-129, 1954.
15. —*Svenningsen, J. IV.*: Thrombocytopenia after rubella (report of two cases). *Acta. Paediat. Scand.* 54: 97-100, Jan., 1965.
16. —*W alinee, S. J.*: Throinbocytopenic purpura after rubella. *Lancet.* 1: 13941, 19 Jan., 1963.
17. —*Grossman, L. A.*: Acule thrombocytopenif purpura in infectious mononucleosis. *J.A.- M.A.* 171: 2208-10, Dec. 19, 1959.
18. —*Girard, M.*: Relapsing infectious jaundice with a severe hemorrhagic syndrome due to thrombopenia. *Arch. Mal. Appar. Dig.* 52: 370-4, Apr., 1963.
19. —*Rottini, G.*: Thrombocytopenic purpura in the course of crossed herpetic-hepatitis infection. *Minerva Med.* 52: 26-9, 6 Jan., 1961 (It. t.
20. —*Durand, C. H.*: Acute thrombopenie purpura after an ordinary chickenpox Apropose of a case with anti-platelet antibodies in the circulating blood. *Sem. Hop. Paris.* 40: 1227-9, 26 Apr., 1964. (Fr.)
21. —*Moeschlin, sr Siegemthal, W., Gasser, C. and Hassig, A.*: Immunopancytopenia associated with incomplete coid hemoagglutinine in a case of primary atypical pneumonia *Blood* 9: 214, 1954.
22. —*Mathoth, Y. and Elian, E.*: Coid specificity of lytic factors for eritrocytes, leuckocytes and platelets in a case of pancytopenia. *Blood* II: 735, 1956.