

Anemia hemolítica por crioaghitininas y púrpura trombocitopénica aguda infecciosa a Salmonella D, en un mismo paciente

Por los Dres.:

CARLOS BIDOT, R. BORY, A. RODRÍGUEZ
MALAGAMBA

Las crioaglutininas a temperatura corporal fueron estudiadas por primera vez por *Van Loghem, S pal Imán y Hart*,¹ señalándose como causal de anemias hemolíticas hereditarias o adquiridas y su hallazgo en la clínica diaria es de relativa frecuencia, produciendo anemias hemolíticas más o menos severas que obedecen fundamentalmente a procesos virales. La asociación de los 3 anticuerpos en un mismo paciente es de rareza extrema. Uno de nosotros tuvo oportunidad de estudiar un caso en 1962² en que los tres anticuerpos, creados por una cirrosis portal, dieron lugar a una panhemocitopenia con hiperesplenismo que se resolvió a través de esplenectomía.

Este caso que estamos presentando es interesante porque, habiéndose encontrado anticuerpos salinos completos, crioaglutininas y autohemolisinas que explicaban una anemia hemolítica típica, mostró concomitantemente una trombopenia intensa.

Con la idea de hallar anticuerpos plaquetarios efectuamos la prueba biológica de *Miescher-Bidot* que, inesperadamente, no sólo demostró la ausencia total de dichos anticuerpos, sino que la aparición de un proceso febril en ambos conejos inyectados, permitió sospechar la etiología infecciosa de la púrpura y comprobarla mediante varios liemo y coprocultivos positivos a *Salmonella D*, así como su ulterior hallazgo en el líquido de un derrame articular de la rodilla, localización final del proceso septicémico.

Por último, el tratamiento antiinfeccioso controló dramáticamente el cuadro hemorrágico, la trombocitopenia y, por ende, la anemia, cosa que otros procedimientos modernos tales como los esteroides, la ACTH, las transfusiones de plaquetas y sangre en frascos siliconizados no habían podido hacer, confirmándose plenamente dicha etiología al obtenerse la cura definitiva del enfermo.

La historia clínica resumida de nuestro caso es la siguiente:

F. C. C., historia clínica 01188, de 26 años, estudiante, blanca, femenina y natural de Santiago de Cuba. Fue ingresa

¹ Director del Banco de Sangre e Inmunología del Hospital Docente "Comandante M. Fajardo". Zapata y C, Vedado, Habana, Cuba. Miembro de la Sociedad

Internacional de Hematología y de la Internacional de Bancos de Sangre.

da en la Clínica del Estudiante del Hospital Docente "Cmdte. M. Fajardo" por uno de nosotros el 22 de octubre de 1964, por presentar desde hacía 15 días un síndrome icterico y purpúrico acompañado de astenia y, pocos días antes de su ingreso, fiebre de 37 a 38 grados. El examen físico mostró color amarillento de la piel, mucosas y conjuntiva ocular, así como equimosis diseminadas y petequias, pero sin esplenomegalia.

Antecedentes de la enfermedad actual: Hace cinco años presentó ulcus gástrico diagnosticado clínica y radiológicamente. Dos años después volvió a acusar dolor epigástrico y vómitos muy intensos, cuadro que repitió un año después- pero los exámenes radiográficos sólo permitieron constatar espasmo pilórico. En junio de 1964 se instauró un cuadro pulmonar febril que el estudio radiológico identificó como una neumonitis de base derecha (Dr. Castro). Varios días después se hace nueva placa de tórax, esta vez con resultado negativo.

También refiere que hace cinco días, estando caminando, se le aflojaron las piernas y cayó al suelo, sin perder el conocimiento y acusando imágenes borrosas. Tres días antes de su ingreso aparecen petequias por todo el cuerpo, así como orina color caoba; consultado un médico, éste le diagnosticó ictericia. Por último, el día anterior al ingreso se acentúan las manchas purpúricas y acusa náuseas y cefaleas intensas, por todo lo cual decide ingresar.

Antecedentes patológicos personales. Nada de importancia, salvo que padeció tifoidea.

Antecedentes hereditarios y familiares: Nada digno de mencionar. Padres vivos y saludables.

Hábitos tóxicos: Tabaco + café ++, 8 horas de trabajo diario.

Exámenes por aparatos: Respiratorio: Epistaxis hace dos días.

Cardiovascular: Nada a señalar.

Aparato digestivo: Nada a señalar.

Genitourinario: Hematuria en agosto de 1960 obedeciendo a un exceso de actividad física el día anterior a ésta. Pielografía normal.

Ginecológico, hematopoyético y nervioso: Nada a mencionar.

Como datos adicionales señalaremos que tomaba aspirina, a veces varias al día; que diez días antes tomó fenilbutazona por artralgia y hace un mes se inyectó un millón de unidades de penicilina.

Trabaja en el Instituto Cubano del Petróleo, donde aspira gases deletéreos.

Examen físico general: Paciente normolínea, que deambula sin dificultad y guarda decúbito activo indiferente. Piel de tinte amarillento con las manchas purpúricas ya mencionadas, en extremidades superiores e inferiores preferentemente. Mucosas amarillentas, especialmente la conjuntival que, además, lucen hipocoloreadas y pálidas.

Tejido celular subcutáneo: No infiltrado y panículo adiposo conservado.

Cabeza, cuello, tórax y abdomen: Nada a señalar.

Extremidades: Lo indicado más arriba.

Aparato digestivo: Sepsis oral grado I. Lengua saburral, abdomen depresible; el hígado parece rebasar ligeramente el reborde costal.

Aparato hemolinjopoyético: Submatidez en zona esplénica, pero el bazo no es palpable. No adenopatías.

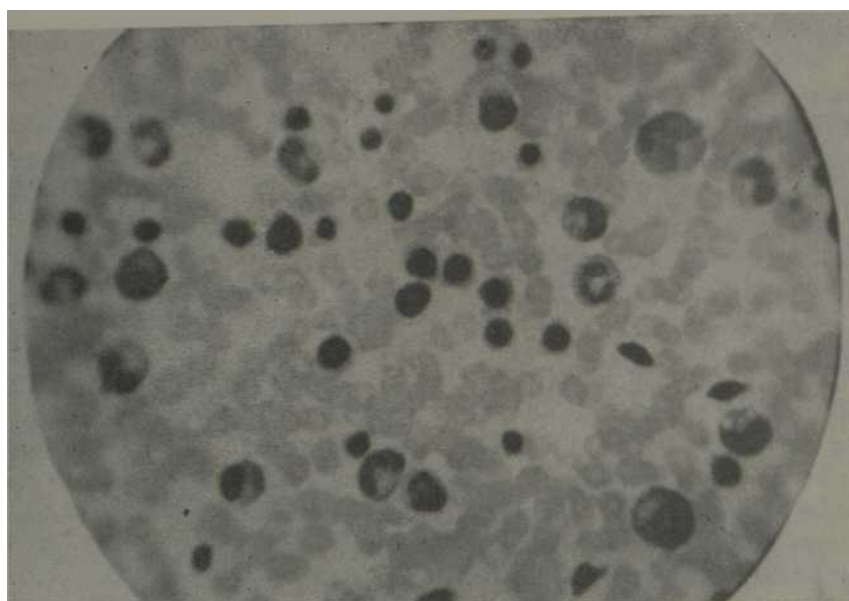
Los restantes aparatos no presentaban nada digno de señalar.

Discusión diagnóstica: Enferma que presenta un síndrome anémico ligeramente icterica, purpúrica, febril y con un síndrome general de astenia, cefaleas y artralgias esporádicas. Al examen somático ligera hepato y esplenomegalia. Frente a este cuadro, el clínico planteó las siguientes posibilidades diagnósticas: 1) leucosis aguda; 2) lupus eritematoso; y 3) linfoma con anemia hemolítica.

Diagnóstico definitivo: De acuerdo con estas sospechas diagnósticas y los datos de orden clínico acumulados, se hicieron las indicaciones de análisis e investigaciones pertinentes, que aparecen resumidas en los cuadros de más adelante, distribuyéndose para su mejor comprensión las investigaciones hematológicas en el cuadro A, que nos permite una visión de conjunto de los análisis de la paciente antes del tratamiento antiinfeccioso, mostrándonos el cuadro B las investigaciones hematológicas practicadas inmediatamente después de dicho tratamiento.

Se llegó a las conclusiones diagnósticas siguientes:

Primero: La paciente es portadora de una anemia hemolítica autoinmune por presentar anemia intensa, reticulocitosis elevada' (Fig. 1) bilirrubinemia indirecta y total altas, conjuntamente con una médula con hiperplasia eritroblástica (Fig. 2) (véase cuadro A), asociado esto en el orden clínico con crisis de escalofríos, fiebres y desglobulización, así como ictericia evidente. Las investigaciones inmunohematológicas (véase cuadro C) la enmarcaron como anemia hemolítica autoinmune por el descubrimiento de anticuerpos salinos completos, crioaglutininas hasta la dilución de 1:126 a 4° y 37° y autohemolisinas, así como por el antecedente, en el orden clínico, de una neumonitis viral y la presencia de hepato y esplenomegalia discretas. Es de señalar que la hepatomegalia se llegó a convertir en considerable y que se sostuvo durante el largo proceso de la enfermedad, confirmándose, posteriormente, lesiones



Microfotografía No. 2.—Véase la imagen típica de una hipoplasia eritroblástica.

evidentes de carácter viral en un conejito empleado para la prueba de Miescher (véase cuadro F).

Segundo. Concomitantemente, la paciente es portadora de una púrpura trombocitopénica aguda infecciosa a Salmonella D, todo lo cual fue determinado por las investigaciones de laboratorio: trombopenia inicial de 5.000 plaquetas por mm^3 , las cuales se mantuvieron a un nivel de alrededor de 20,000 por mm^3 a pesar de todos los tratamientos clásicos modernos; el coágulo era irretráctil y la médula megacariocítica, la que hizo pensar en un síndrome de Fischer-Evans. En el orden clínico, el sangramiento de piel y mucosas (petequias, equimosis, epistaxis) y visceral (hematemesis, melenas profusas y repetidas). El examen radiológico del estómago descartó úlcera gastroduodenal y los exámenes hematológicos seriados púrpura secundaria a leucosis, linfomas y otros procesos (véanse cuadros A y B).

Las investigaciones inmunoematológicas descartaron todo proceso por anticuerpos plaquetarios al obtenerse una prueba biológica de *Miescher-Bidot* negativa, quedando ello ratificado por las pruebas microscópicas de Plitman, Stefanini y otras (véanse cuadros C y D). El desarrollo en ambos conejos de una hemolisis que hizo caer los hematíes a 2.500,0 en la primera hora y que se niveló a las 24 horas, confirmó la existencia en el suero de la paciente de los cuerpos hemolíticos que hemos visto fueron descubiertos por las pruebas inmunológicas señaladas antes. Por otra parte, en ambos conejos se desarrolló una leucopenia y fiebre de 38° y 39°; la leucopenia fue discreta al principio y, a las 24 horas, llegó a 4,600 leucocitos en uno y a 4,500 en el otro.

Frente a este sorprendente resultado, el inmunoematólogo descartó anticuerpos leucocitarios al obtener pruebas de *Dausset* y *Vian Loghem* negativas de leucoaglutininas y, valorando el proceso fe-

CUADRO A
EXAMENES HEMATOLOGICOS SERIADOS ANTES DEL TRATAMIENTO

	23/10/64	24/10/64	25/10/64	26/10/64	27/10/64	28/10/64	29/10/64	30/10/64
Hemoglobina	7.27 gm.		7.35 gm.	9.12 gm.	7.71 gm.		7.78 gm.	8.82 gm.
Hematies	2,24 ^a			2,60	2,48	2,61	2,40	2,52
Leucocitos	9,300		10,000	11,000	12,100	15,200	15,600	18,500
Hematócrito	21%		26%	25%	23%	20%	20%	28%
Plaquetas	5,000 [!]	19,000	22,000	15,000			15,000	20,000 ^b
Coágulo	Irretr	Hiporret		Irretr			Lig retr	Lig retr
Polimorfos	77		68	57	78		64	78
Linfocitos	13		29	27	8		17	7
Monocitos	5		1	8	8		9	2
Stab-Kern	5			1			3	7
Juveniles				3			4	4
Mielocitos				4			2	1
Eosinófilos			+2			0	1	1
Alteraciones hemáticas	Poik ^c Anis ^d			Poik Normob 2%	Plasma 2 Poik Policro ^e		Normob 12%	Normob 4% Poik Anis Policro
a) Reticul.	6%		>6%	10%			20%	
b) Bil. dir.				0.20 mg%		0.60 mg%		
Bil. ind.				3.40 mg%		2.40 mg%		
Bil. tot.				3.60 mg%		3.00 mg %		
c) Hiperpl. eritrob. medular								

Medulograma (3/10/64): No se observan células atípicas ajenas al parénquima medular. Normalidad cuali y cuantitativa de los sistemas gránulo y trombocitopoyético, con ligero predominio de formas inmaduras de este último. Ligera hiperplasia del sistema eritropoyético a eritro y normoblastos.

Conclusiones: Médula con hiperactividad eritroblástica.

a) millones; b) algunas macroplaquetas; c) poikilocitosis; d) anisocitosis; e) policromatofilia.

CUADRO B

EXAMENES HEMATOLOGICOS SERIADOS DESPUES DE INICIADO EL TRATAMIENTO

	2/11/64	6/11/64	10/11/64	17/11/64	20/11/64	23/11/64	7/12/64
Hemoglobina	14.70	12.83	12.83	15.40			
Hematíes	4,600,000	4,560,000	4,680,000	4,930,000			
Leucocitos	15,150	11,750	9,500	10,750	7,000		
Hematócrito	44%	43%	45%	48%			
Plaquetas	88,500	180,000	185,000	180,000			
Morfología plaquetaria	Poco poder aglutin.	normal	normal	normal			
Coágulo	Retráctil	Retráctil	Retráctil	Retráctil			
Polimorfos	85	90	65	68	62		
Linfocitos	7	3	27	28	36		
Monocitos	5	7	4	4	2		
Stab Kerniges	0	0					
Juveniles	0	0					
Mielocitos	3						
Eosinófilos			Olig.++				
Alteraciones hemáticas	Poik.++ Anisc.++		Poik.++ Anisc.++				
a) Reticuloc.	12%	4.5%					
b) Bil. directa	0.15	0.20	0.40			0.20	0.40
Bil. indir.	1.35	1.25	0.85			0.85	0.40
Bil. total	1.45	1.45	1.25			1.05	0.80

CUADRO C

EXAMENES INMUNOHEMATOLOGICOS

(Practicados por el Dr. Carlos Bidot Peralta)

INVESTIGACIONES DE ANTICUERPOS HEMOLITICOS

26 de Octubre de 1964

1. Prueba de Coombs directa a 37° C: Negativa.
2. Prueba de Coombs directa en frío a 4°C: Negativa.
3. Prueba de Coombs indirecta a 37°C: la. fase: Positiva + + + (Presencia de anticuerpos salino^ completos).
4. Prueba de Coombs indirecta a 4° C: la. fase: Positiva + + + Presencia de anticuerpos salinos completos).
5. Aglutininas en frío: Positiva hasta el título de 1:256.
6. Grupo sanguíneo: 0 negativo; fórmula genética ode/cde.
7. Autohemolisinas: Contiene + + +
8. Anticuerpos incompletos: No contiene.

INVESTIGACIONES DE TROMBOAGLUTININAS

29-30 de octubre de 1964

1. Prueba de Plitman: Negativa de tromboaglutininas.
2. Prueba de Evans: Negativa de tromboaglutininas.
3. Prueba de Stefanini: Negativa de tromboaglutininas.
4. Prueba de Mieschler-Bidot:
 - a) Negativa de anticuerpos plaquetarios.
 - b) Los conteos practicados en ambos conejos muestran presencia de anticuerpos hemolíticos.
 - c' Al final de las 24 horas mostraron leucopenia biológica de tipo infeccioso.

INVESTIGACIONES DE LEUCOAGLUTININAS

30 de octubre de 1964

1. Prueba de Dausset: Negativa de leucoaglutininas.
2. Prueba de van Loghan: Negativa de leucoaglutininas.

6 de noviembre de 1964

1. Prueba de Coombs directa: Negativa.
2. Prueba de Coombs indirecta: Negativa.
3. No presenta crioaglutininas ni anticuerpos completos. No autohemolisinas.

bril y leucopénico en ambos conejos, planteó e] diagnóstico de púrpura infecciosa viral o a gérmenes leucopenizantes (Salmonellas, Ebertellas,³ etc. A tenor con estos hallazgos, aconsejó tratamiento inmediato con estreptopenicilina y practicar liemo y coprocultivo.

El agravamiento de la enferma por las grandes hemorragias y la aparición de un proceso pulmonar, a pesar de un tratamiento intenso (desde su inicio) a base de transfusiones amplias de sangre fresca en frascos siliconizados, transfusiones de concentrados de plaquetas, esteroides y ACTH a dosis elevadas y vitamina C hicieron que, frente a la posibilidad inminente de una esplenectomía, se iniciara el tratamiento con 1.000,000 de unidades de penicilina y medio gramo de estreptomycin diarios, sin esperar el resultado de las investigaciones bacteriológicas, que arrojaron los resultados que se señalan en el cuadro E.

La respuesta a este tratamiento fue dramática en el orden clínico (cesación del sangramiento, mejoría del cuadro pulmonar, disminución de la fiebre, etc.) y del hematológico (ascenso brusco y en días próximos de las plaquetas a 88,500, 180,000, 185000 por mm³; de los glóbulos rojos desde 2.520,000 el día 30 de octubre hasta 4.600,000 el día 2 de noviembre). En el cuadro E se ofrecen los resultados de otras investigaciones de laboratorio.

Evolución. La enfermedad presentó en su evolución, como veremos, tres etapas: La primera mostró un síndrome anémico hemolítico y hemorrágico; la segunda se caracterizó por artritis infecciosas a repetición de la rodilla derecha y, la tercera, por presentar un síndrome nervioso de polineuritis con trastornos neuromusculares. Durante las tres primeras etapas la paciente arrastró una gran hepatomegalia y discreta

esplenomegalia.

Primera, etapa. Ya hemos visto que en el momento del ingreso sólo presentaba un síndrome hemorrágico de la piel y anemia de carácter hemolítico que se fue .agravando, acompañado ello de escalofríos, insomnio y astenia, lo que, en la noche del día 22, es seguido de vómitos sanguinolentos y hematemesis (en varias ocasiones), así como de una ligera melena.

El día 25 aparecen manchas equimóticas de los labios y un hematoma a nivel del último molar derecho inferior. Al día siguiente presenta de nuevo vómitos sanguinolentos y se constata una hepatomegalia de uno y medio a dos traveses de dedo, con submatidez en zona esplénica. El día 27 aparece fiebre y aumento del íctero, seguido, el día 28, de nueva hematemesis y melena con dolor en hipocondrio derecho. La hepatomegalia es ya de tres traveses de dedo, el hígado es blando y doloroso a la palpación y hay submatidez esplénica. Las pruebas hepáticas son débilmente positivas, las proteínas son bajas (véase cuadro E) y el medulograma mostraba ya hiperplasia eritroblástica compatible con el proceso hemolítico. Los hemo- gramas indicaban leucocitosis, anemia intensa, que osciló alrededor de 2'500,000, persistente y rebelde a las transfusiones y al tratamiento sintomático, aumentando los reticulocitos, que oscilaban entre un 10 por ciento en la fase apirética y un 20 por ciento durante la fase febril. Los conteos plaquetarios mostraban trombocitopenia persistente de 5,000 plaquetas, nivel éste que con los tratamientos clásicos no pudo elevarse a más de 20,000 por mm³. El día 29 hay disminución del íctero y una mejoría discreta del síndrome purpúrico, persistiendo la esplenomegalia y la hepatomegalia con los mismos caracteres. Ese mismo día presenta una melena profusa, deposición amplia de co-

CUADRO E

INVESTIGACIONES VARIAS DE LABORATORIO

(Practicadas por el Dr. Pedro Ulacia)

22 de octubre de 1964

Eritrosedimentación, primera hora	70 mm.
Duke, 10 mit. sangramiento	3 mit.

23 de octubre de 1964

Urea	30 mg/%
Glicemia	99 mg/%
Prueba de Huck	Negativa
CELULAS L-E	Negativa

3 de noviembre de. 1964

Timol	4.5 Unidades
Timol, floculación	Positiva +
Hanger	Positiva ++

6 de noviembre de 1964

Proteínas totales	5.6 gm/100 cc
Serina	3.0 gm/100 cc
Globulinas	2.5 gm/100 cc

7 de noviembre de 1964

Orina parcial	Normal
---------------------	--------

5 de diciembre de 1964

Hierro sérico	172 mg/100 cc
---------------------	---------------

31 de diciembre de 1964

Hierro sérico	149 mg/100 cc
---------------------	---------------

CUADRO F
INVESTIGACIONES RADIOLOGICAS

- 30 abr. 1964: Examen radiológico del pulmón: Neumonitis (Dr. Castro).
25 oct. 1964: No alteraciones pleuropulmonares.
29 oct. 1964: Muy ligero prolapso de la mucosa del antro. Ausencia de lesiones gastroduodenales.
31 oct. 1964: Lesión de aspecto inflamatorio de la base del pulmón derecho (neumonitis).
5 nov. 1964: Ligero aumento de la trama pulmonar en base derecha. Ligera reacción pleural del seno costofrénico derecho.
28 dic. 1964: *Electrocardiograma*: Taquicardia sinusal.

lor chapapote y, dada la gravedad de la enferma, se efectúa una junta médica del clínico *Dr. Bory*, el profesor *Franco Solazar* y los doctores *Ulacia* y *Bidot*, barajándose la posibilidad de esplenectomía, que se desecha por el momento. El *Dr. Bidot*, basado en la prueba de *Miescher-Bidot*, propone un tratamiento antiinfeccioso previo por sospechar la etiología infecciosa de ambos procesos (hemolítico y purpúrico). El día 31 de octubre aparece un síndrome respiratorio caracterizado por dolor infraclavicular izquierdo, disnea, tos, expectoración blanquecina, acompañada de estertores en base derecha y sin fiebre, que dio imagen radiológica de neumonitis (véase radiografía) (Fig. 3). Se decide entonces, ante la gravedad de la enferma, instituir el tratamiento antiinfeccioso a base de estreptopenicilina a altas dosis, según veremos en el tratamiento. La respuesta, aunque prevista, fue verdaderamente dramática, según vemos en el cuadro E.

En efecto, durante los días sucesivos del 2 al 6 de noviembre mejoró sensiblemente del íctero, cesan las hemorragias y la púrpura, así como el síndrome pulmonar, disminuyendo el hígado a dos y medio traveses. Comprobado por el hemocultivo la existencia de una septi-



Microjotografía No. 3.—Radiografía del tórax: Véase la imagen típica de neumonitis presentada por la paciente por segunda vez, en el Hospital.

cemia a Salmonella D, pero ya perfectamente dominado el cuadro hemolítico y purpúrico, se establece un tratamiento con otros antibióticos de acuerdo con el resultado del antibiograma (véanse exámenes bacteriológicos en cuadro D y Tratamiento, más adelante).

sólo presenta febrícula, el hígado ha disminuido sensiblemente de tamaño, desapareciendo la submatidez esplénica.

Segunda etapa. Artritis a repetición de la rodilla derecha, con derrame. Se inicia el día 3 de noviembre con febrícula y dolor en codo izquierdo y rodi-

CUADRO D EXAMENES BACTERIOLOGICOS (*Practicados por el Dr. Rodríguez*

Malagamba)

Hemocultivo (30 de octubre de 1964) : Salmonella D, sensible a Cloranfenicol, Furodone y Colimicina.

Bacteriológico de esputos (6 de noviembre de 1964) : 1) Proteus vulgaris y 2) Aerobacter cloacae. Sensible a 1) Tetraciclina y 2) Estreptomycin y Furodone.

Examen bacteriológico del líquido de punción articular de la rodilla derecha (7 de noviembre de 1964) : Salmonella D sensible a Cloromicina, Neomicina, Estreptomycin, PoJimixina, Novobiocina, Furodone y Colimicina

Hemocultivo de la coneja muerta (9 de noviembre de 1964) : Negativo.

Coprocultivo de ambas conejas (9 de noviembre de 1964) : Negativos a Salmonella. Se aísla Aerobacter, Klebsiella, Proteus reitgeri.

Hemocultivo (11 de noviembre de 1964) : Salmonella D, sensible a Cloromicina, Estreptomycin y Furodone.

Examen bacteriológico del líquido de punción articular de la rodilla derecha (27 de noviembre de 1964) : No germinación.

Coprocultivo (7 de diciembre de 1964) : Salmonella D, sensible a Polimixina y Colimicina, Estas Salmonellas D que se aislaron en los exámenes bacteriológicos fueron S. Dublin y S. Rostock.

El día 11 de noviembre un nuevo hemocultivo sigue positivo a Salmonella D; desde el día 13 hasta el 18 hay cefaleas y fiebre discreta de 37° y, el 20, ha derecha.

Al día siguiente sube la fiebre a 38° y se hace muy intenso el dolor, acompañándose de aumento de volumen de la articulación de la rodilla, calor, rubor y fluctuación,

extrayéndose por punción 20 cc del líquido serofibroso, en el cual se aisló Salmonella D. Esto nos indicó la localización del proceso septicémico ya que, para esta fecha, el hemocultivo fue negativo. En días sucesivos desciende la fiebre, disminuye la hepatomegalia y mejora el proceso articular, pero el 20 de noviembre vuelve a inflamarse la articulación y, al día siguiente, se extrae por punción 35 cc del líquido articular, con nueva mejoría del dolor, descenso de la temperatura y disminución progresiva de la hepatomegalia, que desaparece el 9 de diciembre.

El día 23 de dicho mes reaparece la fiebre de 39° con tumefacción de la misma articulación, de donde se extrae 40 cc de líquido con idénticos caracteres; vuelve a aumentar de tamaño el hígado a un través de dedo y hay taquicardia intensa de 144 pulsaciones, que en la madrugada de ese día se acompañó de dolor retroesternal e irradiación a la región escapular derecha.

Un tratamiento con radioterapia profunda a dosis antiinflamatorias resuelve el problema articular, pero se establece la tercera etapa.

Tercera etapa. Trastornos neuromusculares y polineuríticos. La enferma acusa entumecimiento de las extremidades y nerviosismo. Dos días después, dolor precordial constrictivo y palpitations con un pulso rápido de 144, que persiste a pesar del masaje en el seno carotídeo, pero que disminuye al suprimirse la colimicina. El día 26 se hace un electrocardiograma y nuevo coprocultivo, siendo ambos negativos.

El 1ro. de enero reaparecen dolores en miembros inferiores y cuatro días después persisten las parestesias y tiene náuseas, vómitos y anorexia. Hay alteraciones de la sensibilidad táctil y dolorosas en la mitad inferior de ambos miembros, el hígado

tiene uno y medio traveses y ya el día 5 aparece el apetito, al suspenderse el Furodone y las parestesias van disminuyendo gradualmente. El día 11 desaparece la fiebre y se inicia la fase de curación de esta etapa.

Hemos visto que, desde el inicio, se planteó la posibilidad de L.E.D., pero las investigaciones de células LE practicadas el 23 de octubre de 1964 (cuadro E) y, muy posteriormente, el 22 de julio de 1965 y el 23 de octubre de 1965 (cuadro H) eran negativas. Además, el cuadro clínico, hematológico, radiológico, bacteriológico, el estudio experimental en conejos y el inmunohematológico, así como la evolución favorable al tratamiento, parecen afirmar la ausencia de L.E.D. durante las tres fases anteriores.

El día 16 de enero de 1965 ingresa de nuevo por dolor a la palpación en los miembros inferiores, con atrofia muscular, trastornos de la sensibilidad superficial y profunda y dolores fulgurantes de tipo polineurítico. Esta hipoatrofia muscular era la acentuación de un proceso iniciado en el alta anterior. También tenía fiebre de 38° inconstante, con escalofríos, náuseas y anorexia y, a veces, dolor retroesternal, palpitation, cefalea frontal y acroparestesias. Por el aparato digestivo acusaba náuseas y vómitos, flemas, intolerancia a alimentos sólidos, aerogastria, aerocoliaeructos y constipación. Por el genitourinario: poliuria y polaquiuria (ingería muchos líquidos).

Examen físico: No deambula por el dolor en miembros inferiores; adoptando decúbito supino. Normalidad al examen de los aparatos respiratorios, circulatorio, genitourinario y hemolinfático. Por el digestivo tenía hepatomegalia de uno y medio traveses de dedo blanda y algo dolorosa a la palpación.

CUADRO H

	Exámenes hematológicos				Células LE	Exámenes bacteriológicos
	18/1/65	26/1/65	16/2/65	27/5/65		
Hemoglobina	9.10	10.5	12.5	10.6	Negativa (23/10/65)	Copro: Ps. aeruginosa (8/1/65)
Hematíes		4.0	4.02	4.29	Negativa (22/7/65)	Copro: P. mirabilis y morgani (25/1/65)
Leucocitos	9,000	9,000	11,700	5,750	Positiva (15/2/65)	Hemocultivo: Negativo (17/2/65)
Hematócr.		38%		38.5%		
Plaquetas		250,000	260,000	217,000		
Coágulo			Retráct.	Retráct.	Prot. tot. 7, 28	Hemocultivo: Negativo (13/2/65)
Polimorf.	78	73	71	70	Gammagl. 32.7%	
Linfocitos	14	19	25	24		Welch-St: B. tífosa (1:320), Salmonella D (1:320).
Monocitos	7	6	3	2		
Stab.	0	1		0		
Eosinof.	1	1		4		
		Alt. aném. discretas	Alt. aném. discretas			
Bili. dir.		0.35	0.40			
Bili. tot.		0.60	0.85			
Fe sérico	132 mcgr (7/1/65); 82 (26/1/65); 125 (16/2/65)					

R. C. M.
FEBRERO 29, 1968

CUADRO I

	Exámenes hematológicos						Otros
	20/7/65	19/10/65	14/12/65	24/2/66	12/5/66	27/10/66	
Hemoglobina	12.5	9.6	13	14.3	12.5	12.7	LE: Positiva (13/5/66)
Hematíes	4.10	4.14	4.63	4.07	4.10	4.32	
Leucocitos	7,950	7,750	6,750	6,750	7,900	6,700	Copro: Negativo (24/9/65)
Hematócritos	41.5%	38%		42%	41%	38%	
Plaquetas	373,000		173,000	379,000	235,000	250,000	Welch-St: Negativa (5/5/66)
Coágulo	Retráct.		Retráct.	Retráct.	Retráct.	Retráct.	
Polimorf.	60	70	64	52	58	36	Welch-St: 0 (1:320) (19/10/66)
Linfoc.	21	18	34	36	34	48	
Monocitos	4	8	0	6	2	12	Gastro: Hiperclorh. Drenaje: No bil. B (29/7/65)
Stab.	0	0	0	2	0	2 basóf.	
Eosinóf.	15	4	2	4	6	2	Eritrosed.: 36 mm (12/5/66)
Reticul.		1.5		0.2			
Fe sérico	52 mcgr (22/7/65)						Ex. vag: Candida albicans (21/11/66)
Alt. hemát.	Anis. ++ olig. ++			Anis. + Mier. +	Anis. + Olig. +		
Bil. direc.	0.35 (1/19/65)						
Bil. Total	0.85 (1/19/65)						

CUADRO J

	Exámenes hematológicos					Otros
	9/2/67	21/2/67	28/2/67	7/3/67	12/10/67	
Hemoglobina	12	11.6	12.7	12.79	12.3	Células LE: Positiva (10/2/67)
Hematíes	3.90	4.14	4.29	4.11	4.42	Células LE: Positiva (13/10/67)
Leucocitos	8,050	7,750	9,900	11,150	8,400	
Hematócritos	36%	39%	42%		39%	Biop. hepática: Esteatosis hepática ligera (10/3/67)
Plaquetas	375,000	126,000	240,000	232,000	382,000	
Coágulo	Retráct.	Retráct.	Retráct.	Retráct.	Retráct.	Colecistogr.: Normal
Polimorf.	50	58	64	66	64	
Linfoc.	40	40	28	25	22	Prueba de Huck: Negativa
Monocitos	8	2	6	4	4	
Stab.	0	0	2	1 (plasm)	0	Ex. vaginal: Flora II
Eosinóf.	2	0	0	4	10	Electroforesis: Gammaglob. 26% (4/3/67)
Reticuloc.		1.8	0.2	1.5	0.2	
Alt. hemát	Anis. ++ olig. ++				Anis. + Olig. +	
Fe sérico			118 mcgr			
Bil. dir.	0.20 (27/2/67)		0.35			
Bil. tot.	0.60 (27/2/67)		1.05			

Por el sistema nervioso: Hipotonía de los cuatro miembros. Reflejos en miembros superiores e inferiores exaltados. Reflejos cutáneos presentes acompañados de dolor urente. Reflejos de mucosas y Romberg normales.

Las investigaciones practicadas aparecen en el cuadro H.

El tratamiento fue de Prednisona, Cloranfenicol, Dipirona, Clorpromazina, Complejo B, ACTH, vitamina A y aspirina.

Reingresa el 27 de mayo de 1965 con el mismo cuadro osteoarticular y fiebre. Se le efectuó gran número de pruebas de laboratorio, bacteriológicas y radiológicas; entre ellas (22 de julio de 1965) de células LE, que dio nuevamente resultados negativos. Además, una prueba de *Welch-Stuart*, que fue positiva a *B. tifosa* hasta 1:320 y *Salmonella D* hasta 1:320 (véase cuadro H).

El tratamiento fue sintomático y a base de Cloranfenicol, Tetraciclina y Complejo B.

Nuevamente reingresa el 15 de diciembre de 1965 con un cuadro clínico similar. Por primera vez se obtienen células LE positivas el 15 de febrero de 1966. El último ingreso fue el 20 de febrero de 1967 por dolor en hipocondrio derecho y aparece ya prurito y unas lesiones en la cara; manchas pequeñas, hipercrómicas, que hacen prominencia en la piel de ambos pómulos y la nariz, así como algunas en la frente, de 2 a 3 mm de diámetro y que no correspondían a las lesiones cutáneas del lupus. El hígado rebasa ya dos traveses de dedo, era blando de borde suave y doloroso. Los reflejos rotulianos aumentados, sensibilidad táctil, térmica y dolorosa disminuida en el dorso y la planta de los pies, así como en los dedos. No reconoce la posición de dichos dedos.

Ya aquí se obtienen otras pruebas LE positivas (13 de mayo de 1966, 10 de febrero y 13 de octubre de 1967) que consideramos inespecíficas por el cuadro clínico y evolución anterior. Es de señalar que en el Hospital Provincial de Santiago de Cuba se hizo prueba LE en julio de 1965 y abril de 1967 que fueron negativas, al igual que una que efectuamos nosotros el 27 de noviembre de 1967, con una prueba de látex (RA test) positiva + + + con una hiposerineniia. Ver cuadros I y J resumidos.⁸

El tratamiento fue a base de loción de calamina y zinc, vitamina K, un ampulita diaria, y Surparil intramuscular.

Fue dada de alta el 3 de marzo de 1967 con tratamiento a base de esteroides y drogas antipalúdicas.

Diagnóstico diferencial. En lo que respecta a la anemia hemolítica se descartan todo tipo de anemias hemolíticas constitucionales (*sickle cell*, ovalocitosis, talasemia, etc.) por las pruebas de *Huck* negativas y la ausencia de las alteraciones en el orden clínico y el hematológico, la hemoglobinuria a *frigori* ligada al enfriamiento, por el cuadro clínico y hematológico, al igual que las anemias hemolíticas alérgicas inmunológicas. En cuanto a las anemias hemolíticas inmunológicas secundarias a mononucleosis infecciosas, rubéola, carcinomas, linfomas, mielomas, enfermedad de Hodgkin y anemia perniciosa, donde se encuentra con frecuencia crioglutininas, estas enfermedades se descartaron por el cuadro clínico, el hematológico y la evolución. También se descartan anemias agudas inmunológicas o la anemia aguda idiopática o primitiva (síndrome de *Lederer-Brill*), cosa que se hace fácilmente por el cuadro clínico, el hematológico y la etiología viral. Se descartan todas las anemias crónicas por la evolución aguda que siguió la enfermedad en nuestro caso.

Por último, seencasilla dentro del grupo de las anemias agudas secundarias a infección viral, por la hepatitis persistente durante la enfermedad, la neumonitis y por los datos de laboratorio, inmunológicos, los resultados de la necropsia en el conejo, así como por los liemo y coprocultivos, negativos en ambos conejos (cuadro H).

En cuanto al síndrome purpúrico, éste puede encasillarse fácilmente entre el grupo de las púrpuras trombocito-pénicas agudas infecciosas a Salmonella D sin formación de anticuerpos y cuyo diagnóstico fue establecido por los exámenes bacteriológicos, por la clínica y por la evolución.

Tratamiento. Fue muy intenso y a base de transfusiones de plaquetas, sangre fresca en frascos siliconizados, ACTH y prednisona a dosis altas de 100 mg. Después, estreptopenicilina y, una vez encontrada la etiología a Salmonella D, la paciente es tratada con los antibióticos a los cuales era sensible este germen: Furodone, Tetraciclina, Colimicina y, finalmente, Cloranfenicol. Además tratamiento sintomático con aerosol, Benadrilina, radioterapia profunda antiinflamatoria, etc., hasta que por último es dada de alta el 10 de enero de 1965.

COMENTARIOS

Ya hemos visto, a grandes rasgos, los dos síndromes que presenta nuestra paciente: uno anémico hemolítico y otro purpúrico trombocitopénico, ambos a etiología infecciosa, así como las tres etapas evolutivas de su enfermedad.

Creemos que en nuestra enferma estaban presentes dos etiologías: una infecciosa y sin anticuerpos, obedeciendo a una Salmonella D, primero intestinal y septicémica y, luego, a localización articular, recidivante, en la rodilla derecha. Este cuadro es dominado finalmente por radioterapia y antibióticos.

En cuanto a la anemia hemolítica, es muy sugerente una etiología viral, basándonos para ello en el antecedente de la neumonitis y en la aparición, desde el inicio, de una esplenomegalia y hepatomegalia discretas, después en una hepatomegalia persistente, con pruebas funcionales hepáticas positivas, proteínas bajas, discreto íctero y todas las características de laboratorio, clínicas e inmunológicas de las anemias hemolíticas subagudas por autoaglutininas en frío y crioaglutininas, así como autohemolisinas y anticuerpos salinos completos. Esta apreciación se basa, además, en el estudio anatomopatológico de uno de los conejos empleados en la prueba biológica de *Miescher-Bidot*, que murió en una intensa crisis de anemia y eritroblastosis, con más de un 60 por ciento de eritroblastos en la sangre periférica y cuyos cortes histológicos (Figs. 4, 5 y 6) del hígado mostraban una atrofia grande del órgano, necrosis y las alteraciones típicas de los procesos virales, así como en pulmones y bazo según informe del patólogo Dr. *Paramio*, ratificado después por su compañero, el Dr. *Pérez Martínez* (cuadro H.)⁹

Además, los coprocultivos en ambos conejos, así como las siembras de las visceras fueron negativas a Salmonellas. Por otra parte, se ha informado que estos anticuerpos son frecuentes en varias enfermedades, tales como liemoglobinurias paroxísticas a frigore, enfermedad por aglutininas en frío idiopáticas y en las secundarias a reticulosarcomas y a procesos virales neumónicos o hepáticos. Finalmente, sólo se curó la enferma cuando desapareció la hepatomegalia.

Los estudios con Cr⁵¹ han demostrado, según *J. B. Dacie*,³ que los glóbulos rojos aglutinados por los anticuerpos fríos ligados a un complemento son retirados de la circulación por el hígado y el bazo, esto si antes no han sido objeto de lisis (como en nuestro caso) por las autohemolisinas en el propio torrente circulatorio.

El límite de mayor actividad de estos anticuerpos está comprendido entre los 28°C y los 32°C de temperatura. precedió 18 años a la aparición de una leucemia aguda.

*Martín*⁴ señala que las anemias por autoanticuerpos son las más comunes entre las anemias hemolíticas y que su pronóstico es severo, con una mortalidad de entre el 30 y el 50 por ciento, recalcando que en ellas la esplenectomía es poco eficaz.

*Jean Bernard*³ y colaboradores señalan que son graves y que, por el contrario, las anemias hemolíticas inmuno- lógicas preceden a veces a leucemias agudas, como en la reciente observación de *Ben Ishag, Freund y Greén*, en que una anemia hemolítica por anticuerpos neumonías virales agudas tienen un pronóstico favorable a pesar de la severidad de su inicio.

El diagnóstico de nuestro caso fue sospechado por el cuadro clínico y los antecedentes, siendo confirmado por las pruebas de Coombs indirecta en frío, de crioaglutininas y las pruebas de autohemolisinas que, según *Martin* en las

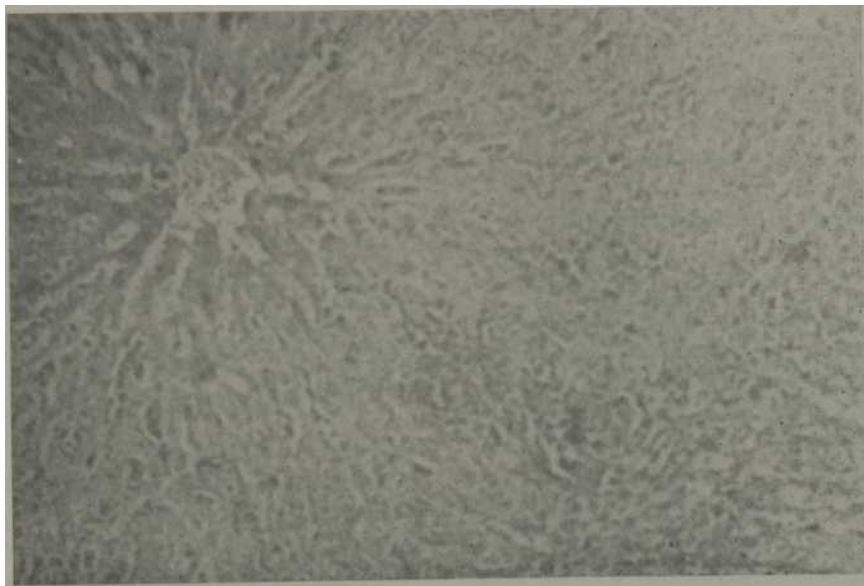
Aunque el empleo de las 6-mercapto- purinas ha sido preconizado por *Jean Bernard*, así como por *Dameshek y Shwar* tanto en las anemias hemolíticas agudas como en las púrpuras trombocitopénicas idiopáticas de naturaleza anticorporal, donde parece actuar este medicamento por despolimerización de las aglutininas en frío macroglobulares, el hecho de que nosotros, conocedores del trabajo de *Martín*, que sólo obtuvo resultados moderados en cuatro pacientes y sabiendo que otro compañero tuvo experiencia personal con las mismas, al emplearlas en un caso de púrpura trombocitopénica infecciosa con anticuerpos plaquetarios, con malos resultados, y que, además, el tratamiento antiinfeccioso instituido por nosotros llevó a la cura total de la paciente, hizo que no mencionáramos dicha terapéutica en este caso, en especial dada su peligrosidad por ser medicación mielotóxica.

Queremos señalar de paso que el caso de púrpura infecciosa a que hacemos referencia, esplenectomizado tres años antes por un diagnóstico erróneo de púrpura trombocitopénica idiopática y con anticuerpos plaquetarios, respondió al tratamiento antiinfeccioso a tenor con el aislamiento de gérmenes patógenos en dos abscesos apicales.

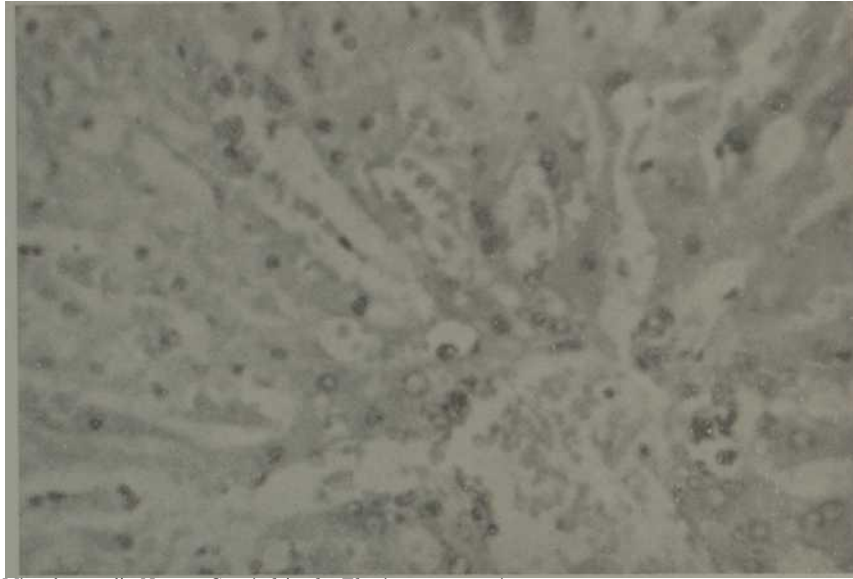
En cuanto al tratamiento, hay casos de anemia hemolítica aguda con serología positiva no sífilítica que han curado con esplenectomía (Martin, Dacie y colaboradores).



Microfotografía No. 4.—Conejo hígado: Alteraciones necróticas del hígado.



Microfotografía No. 5.—Conejo hígado: Otro campo microscópico con alteraciones similares.



Microfotografía No. 6.—Conejo hígado: El mismo campo visto a gran aumento.

La ACTH a dosis de 120 U en suero es beneficiosa asociada a 60 y 100 y, a veces, 200 miligramos diarios de cortisona, disminuyendo la dosis lentamente al mejorar el paciente.

Por último, las 6-tioguanidinas también se emplean, pero no tenemos experiencia personal con estas drogas.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Son muy diversos los casos de anemias hemolíticas inmunológicas; basta señalar que solamente *Levine, Robínson* y colaboradores⁶ en 13,000 muestras encontraron anticuerpos hemolíticos atípicos en 1,882, principalmente anti-D; 177 anti-C, anti-E y anti-K; 16 anti-Le y 62 del sistema ABO; además, mencionamos por su rareza los dos casos de linfoma asociados a gammaglobulinemia de *Fundtírbergh* y *Salomon*⁷; los 2 casos de *Torregrosa* y *Rodríguez Rosada* con anemia hemolítica y prueba de Coombs positiva a causa de la administración de Fuadin; los de *Lecurv*, *Loweinstein* y *Shapiro*, que sumaban

16 casos, dos por sulfamida, pero de los cuales once presentaban prueba de Coombs negativa;⁹ el de von *Loghem* debido a fenacetina, PAS¹⁰ y otras, caso éste semejante al nuestro, pero en el de *Moe'schlin*, *Sieghenthales*, *Gasser* y *Hassing*¹¹ hay presencia de los tres anticuerpos. Se trataba de un enfermo que presentó neumonía parahiliar bilateral, no hepato ni esplenomegalia, así como ausencia de neumococos y bacilos de Kccli lo que, según los autores, demostraba la etiología viral que, por otra parte, fue demostrada por la presencia de aglutininas en frío positivas a la dilución de 1:512, subiendo después del tratamiento con varios antibióticos la bilirrubina a 1.9 mg, la reticulocitosis a 48.4 por ciento con médula eritro- blástica, prueba de Coombs directa muy positiva y, la indirecta, positiva a 1:64 en frío (a 4° C), crioaglutininas a 1: 1024, así como hemolisinas muy activas. Después hace leucopenia, demostrándose los anticuerpos leucocitarios por transfusión biológica a un individuo sano en el que se produce leucopenia.

Las pruebas de leucoaglutininas eran negativas y no mencionan las pruebas de tromboaglutininas.

Por último, la producción de anticuerpos es explicada por múltiples teorías, pero la más aceptada es la de *Burnet* y *Fenner*, aceptándose que los inmunocitos, principalmente linfocitos y plasmazellen son los elementos celulares creadores de anticuerpos que luego actúan sobre las células hemáticas del paciente, produciendo anemias, leucopenias y trombocitopenias inmunológicas. Estos inmunocitos, según experimento de *Dameshek* y colaboradores¹⁷ proceden de los hemocitoblastos en función inmunológica (inmunoblastos), que se localizan fundamentalmente en el timo, según demostraron estos autores en experimentos con monos. Basados en estos conocimientos hay casos de anemias hemolíticas que se han dado a conocer en la literatura y que han sido tratados por timectomía, como los de *Karan-kijes*,¹⁸ *Wilmers*¹⁹ y *Hancock*,²⁰ todos ellos en niños. La heparina también se ha empleado en el tratamiento de las anemias hemolíticas.²¹

CONCLUSIONES

1. Presentamos un caso de anemia hemolítica por anticuerpos hemolíticos en frío del tipo de crioaglutinina, anticuerpos salinos completos y autohemolisinas, asociado a una púrpura trombocitopénica de naturaleza infecciosa a *Salmonella* D.
2. Se recalca la importancia de la prueba de *Miescher-Bidot*, que no sólo llegó a determinar la ausencia de anticuerpos plaquetarios, sino que también permitió sospechar y después comprobar la etiología infecciosa del síndrome purpúrico y la posible etiología viral del proceso hemolítico.

3. Se insiste en la relativa frecuencia de las púrpuras trombocitopénicas infecciosas y en la importancia de la búsqueda sistemática de focos sépticos locales o procesos septicémicos u en dichas púrpuras, sean agudas o crónicas, con o sin anticuerpos plaquetarios.
4. El tratamiento por corticoides y ACTH practicados sistemáticamente sin la búsqueda acuciosa de una etiología, debe ser erradicado de la práctica médica diaria, pues conduce a diagnósticos incorrectos y a esplenectomía innecesaria.
5. En la última fase se obtuvieron algunas pruebas LE positivas, pero sin el cuadro clínico de lupus diseminado, lo que se explica como L.E.D. inespecífico por la teoría de los procesos inmunoproliferativos de *Dameshek*, la prueba de látex positiva, y la disproteïnemia.

CONCLUSIONS

1. A case of hemolytic anemia due to crioagglutinine type cold hemolytic antibodies, complete saline autohemolysins, associated to thrombocytopenic purpura of infectious etiology by *Salmonella* D is reported.
2. The significance of the *Miescher-Bidot* test is stressed. This test not only proved the presence of platelet antibodies, but also suggested and later proved the infectious etiology of the purpuric syndrome and the possible viral etiology of the hemolytic process.
3. The relative frequency of infectious thrombocytopenic purpuras is emphasized, as well as the value of systemic searching of local septic foci or septicemic processes in cases of purpura,

dispensing with acuteness or chronicity, present or absence of platelet antibodies.

4. Systematic corticosteroids and ACTH therapy without a thorough search of the etiology must be condemned as a routine medical practice, since it may lead to a wrong diagnosis and to an unnecessary splenectomy.
5. Some positive LE tests were obtained during the last stage, but clinical picture of disseminated lupus was absent. This is explained as inespecific D.L.E. by *Dameshek's* immunoproliferative processes theory, positive látex test and dysproteinemia.

RESUME

1. Ont present ici un cas d'anémie hémolytique produit par agglutinines en froid, autohémolysines et anticorps salines conjointement avec purpura thrombocytopénique infectieux aiguë per *Salmonella D*.
2. Nous recommandons la preuve biologique de *Miescher-Bidot* qui permet détacher

des anticorps plaquettaires et supposer aussi en notre cas, l'étiologie infectieuse du syndrome purpurique et la possible étiologie virale de la réaction hémolytique.

3. Nous voulons attirer l'attention sur la relative fréquence des purpuras thrombocytopéniques infectieux et aussi la valeur de chercher des foyers septiques, en septicémies en toutes cas des purpuras soit aiguës ou chroniques, avec ou sans anticorps anti-plaquettaires.
4. L'administration habituelle de corticostéroïdes et ACTH sans une détermination claire de l'étiologie, doit être désignée comme une méthode routinière de traitement parce qu'elle peut conduire à un diagnostic erroné et à une splénectomie inutile.
5. Quelques présumptions de cellules LE positives, en la dernière phase de notre cas ne correspondent pas cliniquement à un lupus érythémateux disséminé et doit être expliqué par la théorie immunoproliférative de *Dameshek* comme inespecific LED, parce qu'en notre cas il y a aussi la preuve positive de látex, dysprotéinémie etc.

BIBLIOGRAFIA

1. —*von Loghen, J. J. and van der Hart, M.*: Variétés of aspecific auto-antibodies in acquired hemolytic anemia. *Vox Sanguinis* 4: 129, 1954.
2. —*Bidot, C., A. Seníl y cols.*: Sobre un caso de panhemocitopenia inmunológica a etiología cirrótica. *Rev. Med. Nt.*
3. —*Dacie, J. V.*: Proceedings of the Ninth Congress of the European Society of Haematology, 1963, Lisboa, pg. 1051, Tome II.
4. —*Martin*: Proceedings of the Ninth Congress of the European Society of Haematology, 1933, Lisboa, pg. 1052, Tome II.
4. —*Bernard, J., Levy, J. P. et Lortholary, P.*: Les stadienitiaux des leucémies aiguës humaines. Proceedings of the Ninth Congress of the European Society of Haematology, 1963, Lisboa, pg. 974, Tome II.
6. —*Levine, P., Robinson, E. et al.*: A summary of atypical antibodies, rare genotypes and ABO hemolytic encountered in one year survey. *Blood* 11: 1907, 1956.
7. —*Fundenberg, H., and Salomon, A.*: Acquired agammaglobulinemia with autoimmune hemolytic disease: Graft-versus-host reaction. *J. of Blood Transf. and Immun.* 6/1: 68-79, Jan., 1961.
- S.—*Torregrosa, M. V. Rodríguez Rosado, A. L. y Mantillas, M.*: IX Congreso Internacional de Hematología, 1961, México.
- 9.—*Lecurv, N. K. M., Loweinstein, L. and Shapiro, L.*: Drug induced hemolytic anemia. IX Congreso Internacional de Hematología, 1961, México.

10. —*von Loghem, J. J.*: Auto-immune haemolytic anemia with renal failure due to phenacetin and PAS. *Lancet I*: 434, 1960.
11. —*Frumin, A. M. and Kohn, A.*: Auto-immune hemolytic disease in acute leukemia. *Arch. Intern. Med.* 96: 326, 1955.
12. —*Gasser, C.*: Erythroblastopenic aigiee dans les anémies hemolytiques. *Le Sang* 21: 237, 1950; *Gasser, C.*: Puré red cells anémie due to auto-antihodies; immune type of plástic anemia (erythroblastopenia) *Le Sang* 26:6, 1955.
13. —*Marchaland Duhmel, G.*: L'anemie hemolytique dans les leucémies. *Sang* 21: 254, 1950.
14. —*Sansón, G.*: Reazione transfusionale de iso-immunizzazione al fattore C (rH) in- sorto in bambino leucemico. *Riv. Emo- ter. Immunohematol.* 2: 87, 1955.
15. —*Dameshek, W., Takahashi, B., Duane, R. T., Pagne, R. A. and Chi Kong Ling.*: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch. Int. Med.* 87: 48, 1955.

Ya está impreso

EL CUARTO TOMO DE TEMAS DE LAS RESIDENCIAS

que contiene las tesis:

1. PENFIGOS: PENFIGO VERDADERO

por el Dr. Alfredo Abreu Daniel

2. ENFERMEDAD DE ADDISON

por el Dr. Bartolomé Arce Hidalgo

3. RETINOSIS PIGMENTARIA

por la Dra. Hilda Díaz Guerra

editado por el

CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE CIENCIAS MEDICAS

Precio de] ejemplar \$2.00

Este libro está a la venta en las Librerías de 27 y L, Vedado, Habana, "Lalo Carrasco", Hotel Habana Libre, en las principales librerías del interior de la República, y también se puede solicitar por correo a "La Moderna Poesía", Apdo. 605, La Habana, enviando el importe señalado y \$0.25 adicionales para el franqueo certificado.