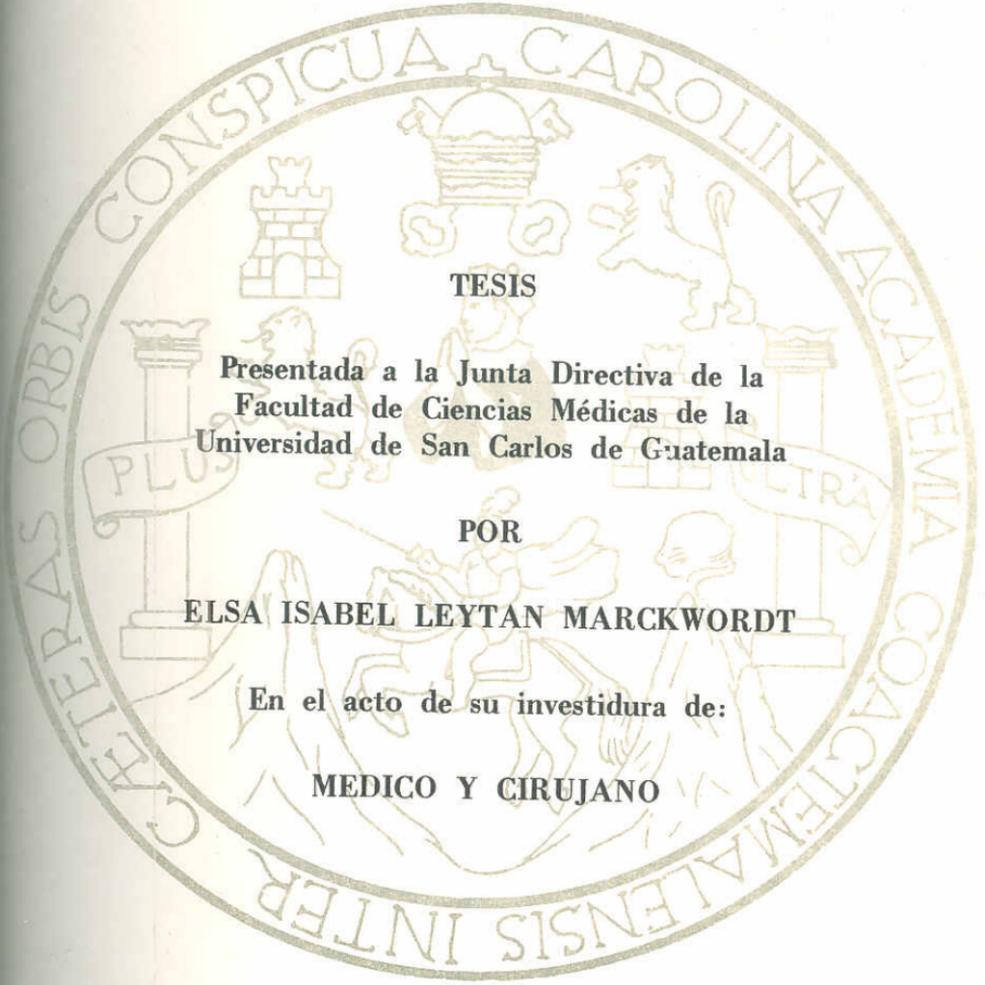


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

“ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE”

(Revisión de cinco casos en el
Hospital General San Juan de Dios)

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large circular emblem. It features a central figure, likely a saint or historical figure, seated on a throne and holding a staff. The figure is surrounded by various symbols, including a castle, a lion, and a banner. The text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADEMIA COAGTEMALENSIS INTER CÆTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COAGTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal. The word "PLUS" is on a banner to the left, and "ULTRA" is on a banner to the right.

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

ELSA ISABEL LEYTAN MARCKWORDT

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

GUATEMALA, OCTUBRE DE 1979

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION
2. OBJETIVOS
3. GENERALIDADES:
 - a) *Historia*
 - b) *Etiología*
 - c) *Patogenia*
 - d) *Frecuencia*
 - e) *Manifestaciones clínicas*
 - f) *Laboratorio*
 - g) *Terapéutica*
 - h) *Pronóstico*
4. MATERIAL Y METODO
5. PRESENTACION DE RESULTADOS
6. DISCUSION
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES
8. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

La Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) es un trastorno que puede existir aisladamente llamándose idiopática o asociada a otras enfermedades.

La AHAI es una enfermedad que se diferencia de otras variantes de anemia hemolítica porque hay anticuerpos en la superficie de los eritrocitos. Los hematíes son normales, pero el revestimiento de anticuerpos los torna susceptibles a la aglutinación y destrucción. Esta es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio.

La AHAI es un problema grave que muchas veces, en un buen número de casos no se llega a establecer la causa etiológica o desencadenante, no solo por la carencia de métodos diagnósticos apropiados, sino por la falta de perspicacia de muchos de nuestros médicos. Ante tal situación es preciso inculcar en los facultativos, que hacer un diagnóstico temprano de las enfermedades y someter al paciente a un tratamiento temprano adecuado, evitará la muerte prematura de los mismos.

De ahí que el objetivo fundamental de este trabajo es dar una panorámica general, haciendo luego un análisis comparativo de los resultados, para la obtención de condiciones reales que permitan en un futuro el conocimiento y manejo adecuado del problema en nuestro medio.

OBJETIVOS

1. *Hacer una revisión teórica sobre los últimos estudios que sea posible obtener, respecto a los aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos de AHAI.*
2. *Investigar los diferentes aspectos de la terapéutica y los procedimientos diagnósticos con que contamos en nuestro medio, y así enfrentar en forma adecuada el problema.*
3. *Brindar al médico general una fuente de información actualizada sobre AHAI, para que observe la relación de esta con otras enfermedades o causas desencadenantes.*
4. *Revisar la incidencia de AHAI en el Departamento de Medicina del Hospital General San Juan de Dios, durante el período 1968 a 1978; así como su manejo.*

GENERALIDADES

HISTORIA:

La primera descripción de la Anemia Hemolítica Adquirida se atribuye a Hayem (1868). El tipo no congénito de ictericia hemolítica, que aparece en el curso de otras enfermedades, o sin causa conocida, también fué descrito por Widál, Abrami y Brulé en 1908. Se dió el nombre de ictericia hemolítica "adquirida" a estos casos. Fueron puestas de relieve la aparición de reticulocitosis y autoaglutinación, la ausencia de influencias hereditarias manifiestas y la ausencia de anomalías importantes en la prueba de la solución salina hipotónica. El descubrimiento de la prueba de antiglobulina de Coombs, en 1945, por Coombs, Mourat y Rece, despertaron gran interés por este síndrome.

Dacie ha revisado la mayor parte de trabajos sobre comprobación, producción, acción e índole de los autoanticuerpos. En la actualidad este tipo de Anemia se denomina enfermedad hemolítica autoinmune.

Los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) presentan las manifestaciones usuales de un proceso hemolítico, como acortamiento del tiempo de supervivencia de los glóbulos rojos, aumento de excreción final de urobilinogeno, aumento de bilirrubina sérica, anemia, reticulocitosis y esplenomegalia.

El carácter distintivo es la prueba antiglobulínica de Coombs positivo, que identifica anticuerpos en la superficie del glóbulo rojo. El trastorno ocurre en el transcurso de algunas enfermedades, en particular las del grupo linfomatoso, pero también se encuentra en pacientes que no presentan otra enfermedad. En el primer caso el trastorno se clasifica de secundario o sintomático; en el último caso es de tipo primario o idiopático.(9)

ETIOLOGIA:

Las anemias hemolíticas con autoanticuerpos demostrables comprenden aquellos casos en los que los hematíes normales del paciente presentan una vida media corta, secundaria a la exposición de sustancias o mecanismos hemolíticos, extracorpóreos, sin que provengan del medio circundante. (7)

Existen trastornos de origen desconocido o idiopático y tipos secundarios que se asocian en general, con enfermedades malignas del sistema linfoproliferativo, y también en el lupus eritematoso sistémico, carcinomatosis, mielomas, metaplasia mieloide, poliarteritis nodosa y artritis reumatoide (1), en ocasiones, la neumonía atípica primaria y la mononucleosis infecciosa pueden estar asociadas con una variedad aguda. La hemoglobinuria paroxística al frío, pertenece también a este grupo de trastornos. (2)

Ocasionalmente, las drogas pueden dar lugar a la presentación de anemia hemolítica de origen inmunológico. Los hematíes de un 20% de enfermos en tratamiento a largo plazo con metildopa (Aldomet) dan una prueba a la antiglobulina positiva, y estos enfermos presentan autoanticuerpos en su suero que reaccionarán con hematíes normales, sin que muestren necesariamente signos destructivos de los glóbulos rojos. Otras drogas como la penicilina, estibofén, fenacetina, quinidina, quinina, la sal sódica del ácido para-aminosalicílico, la antistina, salicil-azosulfapiridina y preparaciones de insecticidas pueden, en casos muy raros ser causa de anemias hemolíticas por mecanismo inmunológico. Se cree que con estas drogas el anticuerpo se dirige en primer lugar contra la droga y sólo secundariamente afecta al hematíe. Pero en el caso del Aldomet los autoanticuerpos se dirigen contra los hematíes y no contra la droga. (5)(11)

La AHAI puede ser causada por anticuerpos fríos o crio-aglutininas, el exceso de aglutininas en el plasma ejercen

efectos antieritrocitarios desglobulizantes a temperaturas inferiores a 28-32°. Pueden surgir sintomáticamente en el curso de la neumonía primaria atípica por *Mycoplasma pneumoniae*, la mononucleosis infecciosa y neoplasias linfoproliferativas, pero también de modo idiopático sin causa ostensible. (5)

Por anticuerpos calientes incompletos, es la variedad más frecuente de A.H.A.I., puede ser idiopática o asociada con enfermedades como leucemia linfática crónica, linfoma, artritis reumatoide, colagenosis, infecciones, tiroiditis, quistes de ovario, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. (14) (10).

PATOGENIA:

La A.H.A.I., se diferencia de otras variantes de anemia hemolítica porque hay anticuerpos en la superficie de los eritrocitos. Los hematíes son normales, pero, el revestimiento de anticuerpos los torna susceptibles a la aglutinación y destrucción. (9)(8)

El tipo de anticuerpo unido al glóbulo rojo es el que establece el mecanismo de la hemólisis. Se han considerado anticuerpos IgM como anti-salinos, anticuerpos completos, aglutininas y hemolisinas. Como son muy voluminosos, pueden combinarse con lugares antigénicos de glóbulos rojos vecinos provocando aglutinación en solución salina o en la circulación. Los anticuerpos IgM fijan el complemento; si este existe en cantidades suficientes ello provoca lisis de glóbulos rojos en solución salina y hemólisis intravascular in vivo, estos anticuerpos se llaman hemolisinas; los que solo provocan aglutinaciones se llaman aglutininas. Los glóbulos rojos aglutinados por anticuerpos IgM en la circulación son eliminados fundamentalmente por el bazo, en menor grado por el hígado. Ejemplo de los anticuerpos IgM son los anticuerpos de los grupos sanguíneos principales.

aglutininas frías anti-A y anti-B. (5)

Los anticuerpos IgM se han denominado incompletos o anticuerpos sensibilizantes. Aunque tienen dos lugares de combinación, igual que los anticuerpos IgG, por ser mucho menores y por la distancia normal entre los glóbulos rojos con carga negativa, recubren la superficie del glóbulo rojo, pero no provocan aglutinación en solución salina ni en la circulación general. La importancia principal del desarrollo de la prueba de antiglobulina Coombs es para descubrir este tipo de anticuerpo contra el glóbulo rojo. (15) Los anticuerpos IgG no suelen fijar complemento ni producen hemólisis o aglutinación intravascular; los glóbulos rojos revestidos de anticuerpos IgG desaparecen de la circulación básicamente captados por el bazo. Los glóbulos rojos revestidos de anticuerpos IgG no se aglutinan en solución salina, pero si se aglutinan cuando se suspenden en medios ricos en proteínas, como la albúmina. En el bazo, donde la concentración plasmática de proteínas es mayor que la circulación general, los glóbulos rojos recubiertos de IgG empiezan a aglutinarse y son secuestrados. (13)

Otro factor importante para destrucción de los eritrocitos de IgG por el bazo es que las células mononucleares del bazo, así como los monocitos circulantes, tienen un lugar receptor para IgG. Este parece ser específico para IgG, y estas células no reaccionan con otras inmunoglobulinas o proteínas plasmáticas. Cuando los glóbulos rojos recubiertos de IgG quedan unidos a fagocitos esplénicos, el eritrocito puede sufrir lisis o, más frecuentemente, puede suprimirse una porción de la membrana del glóbulo rojo, originando fragmentación del mismo, esferocitosis y, en última instancia, secuestro o lisis por el bazo. En la mayor parte de casos de anemia hemolítica autoinmune idiopática, el anticuerpo que interviene es IgG. Los anticuerpos IgA raramente intervienen en la anemia hemolítica Coombs-positiva. (9)

Los anticuerpos que intervienen en la anemia hemolítica

Coombs positiva también pueden ser clasificados según si reaccionan óptimamente a 37°C (anticuerpos calientes) o a temperaturas más bajas (anticuerpos fríos). Los anticuerpos IgG observados en la A.H.A.I., idiopática, los isoanticuerpos Rh y los provocados por metildopa son de tipo caliente, mientras que los anticuerpos IgM para glóbulos rojos que se observan después de neumonía por micoplasmas y enfermedad de hemaglutinina crónica de frío son ejemplos de anticuerpos fríos. (3) Estos anticuerpos fríos fijan el complemento, y a 37 grados o bien a la temperatura de la habitación, el anticuerpo IgM que fijó complemento a temperatura menor se disocia del glóbulo rojo dejando solo complemento en la superficie del hematíe. Por lo tanto, es importante utilizar un suero (anticomplemento) Coombs no gamma cuando se buscan los anticuerpos para glóbulos rojos a temperatura de la habitación, para no dejar pasar inadvertidos anticuerpos fríos. (9)

Hasta la fecha no se ha comprobado ninguna teoría de por qué un paciente desarrolla autoanticuerpos contra sus propios glóbulos rojos. Las teorías son: 1) alteración del antígeno de glóbulo rojo, 2) reacción cruzada con un antígeno de glóbulo rojo y 3) inducción de células linfoides para producir anticuerpos contra glóbulos rojos normales. (9)

Normalmente hay pequeñas cantidades de autoanticuerpos, y es posible que algún agente exógeno interfiera con el sistema regulador inmune normal, de manera que el título de autoanticuerpo aumenta lo suficiente para provocar una enfermedad clínicamente manifiesta. La observación de que las anemias hemolíticas inmunes secundarias casi siempre acompañan a trastornos linfoproliferativos ha hecho pensar en la posible mutación de un clono de linfocitos que fabriquen anticuerpos contra antígenos de eritrocitos normales. El hecho de que este tipo de anticuerpos como el estudiado en la enfermedad de hemaglutinina crónica de frío, suele ser homogéneo, en términos de cadenas ligeras de inmunoglobina y subclase de cadenas

pesadas, parece indicar que los anticuerpos tienen origen monoclonal y pueden haberse producido por una cepa mutante de linfocitos. En contraste, los anticuerpos observados en la enfermedad hemolítica autoinmune idiopática y la anemia provocada por metildopa son heterogéneos en cuanto a cadenas ligeras y a subclase de cadenas pesadas. Todo ello sugiere que el tejido linfoide normal responde a una estimulación antigénica exógena crónica. (9)

FRECUENCIA:

El trastorno idiopático se observa a cualquier edad y en ambos sexos, sin embargo el 60% de los casos se presenta con mayor frecuencia después de los 50 años, siendo el sexo femenino el predominante. (7)

El porcentaje restante suele acompañar a otras enfermedades como causa secundaria.

MANIFESTACIONES CLINICAS:

La AHAI puede ser secundaria o sintomática y primaria o idiopática. Los casos secundarios se han observado en asociación con lupus eritematoso sistémico, neumonía atípica primaria, leucemia linfocítica crónica, linfomas, enfermedad de Hodgkin, mononucleosis infecciosa, carcinomas, algunos quistes, tumores malignos y sífilis, artritis reumatoidea. (9)

La gravedad y duración de la enfermedad puede variar considerablemente. A veces el comienzo es brusco y la evolución rápida y fulminante; en tales casos el curso se caracteriza por temperatura elevada, debilidad rápidamente progresiva y disnea. La

anemia se hace grave, suele aparecer ictericia y a veces hemoglobinuria. Es en estos casos cuando hay mayores probabilidades de demostrar la presencia de hemolisinas. Más frecuentemente, el trastorno sigue curso crónico con grandes variables de intensidad durante meses o años. Son posibles remisiones espontáneas. Parece que se producen exacerbaciones más frecuentemente durante los meses de invierno. Cuando el trastorno se acompaña de auto-anticuerpos de tipo frío, exposición a temperaturas bajas puede causar fenómeno Raynaud y hemoglobinuria. (9)

La AHAI puede desarrollarse lentamente u ocurrir repentinamente con hemólisis masiva (arriba del 50% de la masa total de células rojas en 12 horas). Los signos clínicos son los del trastorno fundamental, acompañados de los que guardan relación con la anemia hemolítica. El elemento hemolítico puede ser tan intenso que domine el cuadro clínico. (10)

Cuando la A.H.A.I., aparece después de una neumonía por virus, la anemia, que puede ser intensa, suele desarrollarse bruscamente al final de la segunda o tercera semanas de enfermedad, y desaparecer espontáneamente en una o dos semanas. En procesos patológicos como linfomas la anemia hemolítica puede preceder en meses a la aparición de otros signos de la enfermedad primaria, o puede no observarse hasta que ésta se halla bajo observación y tratamiento durante años. El desarrollo de enfermedad hemolítica autoinmune a veces es la primera manifestación de recidiva de un carcinoma del intestino.

Las principales anomalías del examen físico en los casos idiopáticos son la palidez y esplenomegalia. Además, los pacientes con el tipo secundario de la enfermedad pueden presentar signos del proceso fundamental como linfadenopatía, hepatomegalia o manifestaciones patológicas en piel, pulmones y tubo digestivo. (6)

LABORATORIO:

El diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune depende, principalmente, de la demostración de autoanticuerpos absorbidos por los hematíes del paciente; además, puede demostrarse la existencia de autoanticuerpos libres en el suero. Los autoanticuerpos son de dos tipos: anticuerpos calientes, que se asociarán con el antígeno apropiado más rápidamente a 37°C que a temperaturas más bajas, y anticuerpos fríos, que típicamente no se asocian con el antígeno apropiado a 37°C aunque lo hacen normalmente a temperaturas por debajo de los 30-35°C. (12)

La anemia suele ser macrocítica, pero un frotis teñido de sangre periférica suele revelar la presencia de gran número de microcitos, policromatofilia, poiquilocitosis y normoblastos. Es frecuente la esferocitosis en períodos de crisis; casi siempre desaparece en las fases de inactividad del proceso. Suele haber reticulocitosis y en algunos casos se ha observado reticulocitopenia. La leucocitosis es frecuente en período de hemólisis activa; el número de glóbulos blancos puede exceder de $30,000 \times \text{mm}^3$; este aumento depende sobre todo de la serie granulocítica, y pueden observarse mielocitos en sangre periférica. En los casos crónicos a veces hay neutropenia, poco frecuente durante episodios de crisis. En frotis simples o en frotis preparados con la capa leucocitaria, a veces es evidente la eritrofagocitosis por monocitos, que puede hacer sospechar el diagnóstico. El número de plaquetas suele ser normal o estar moderadamente disminuido; en ocasiones se observa trombocitopenia intensa. (5)

La fragilidad osmótica está aumentada durante la fase aguda, cuando predominan los esferocitos, pero suele ser normal durante períodos de inactividad. (9)

Para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune

tiene importancia fundamental demostrar una prueba positiva directa de Coombs. La prueba directa de Coombs es la demostración de la presencia de globulina gamma o de complemento unidos a los glóbulos rojos lavados; la prueba indirecta es la demostración de anticuerpos en el suero de paciente, que reaccionan con glóbulos rojos de otros individuos, y que pueden ser autoanticuerpos o isoanticuerpos. En la anemia hemolítica autoinmune la prueba de Coombs directa suele ser positiva, y en algunos pacientes, generalmente los que sufren anemia más grave, también es positiva la prueba de Coombs indirecta. (15)

Los sueros de Coombs pueden prepararse inmunizando conejos contra suero humano completo, en cuyo caso se denominan de amplio espectro y descubren todas las inmunoglobulinas y complemento en cierto grado. Pueden prepararse sueros Coombs más específicamente y sensibles inmunizando al conejo contra una de las inmunoglobulinas purificadas o contra complemento. Como IgA raramente o nunca interviene en la anemia hemolítica inmune, y como IgM solo suele descubrirse cuando la prueba se efectúa a temperaturas bajas, en general se utilizan sueros Coombs anti-IgG y sueros Coombs anti complemento. (15).

Cuando se utilizan estos dos tipos de sueros Coombs, la mayor parte de anemias hemolíticas autoinmunes quedan incluidas en una de las tres categorías: IgG, IgG más complemento, o complemento solo. En la anemia hemolítica autoinmune idiopática por anticuerpos calientes y la mayor parte de casos presentan el tipo IgG, en un menor IgG con complemento, y solo unos pocos casos el complemento únicamente. Cuando la anemia hemolítica está causada por un anticuerpo frío, espontáneamente o secundaria a un linfoma o una enfermedad de tejido conectivo, generalmente en el glóbulo rojo solo puede descubrirse complemento. (9)

TERAPEUTICA:

Para el tratamiento del paciente con Anemia hemolítica autoinmune lo más importante son las transfusiones sanguíneas, los corticosteroides suprarrenales y la esplenectomía. La transfusión de sangre puede salvar la vida durante episodios de crisis, y ser necesaria periódicamente en pacientes que sufren el trastorno de tipo crónico y no han respondido bien a la esplenectomía ni a los esteroides. El empleo de glóbulos rojos para transfusiones, después de suprimir el plasma y los leucocitos de la sangre, muchas veces disminuye la frecuencia de reacciones febriles posttransfusionales. Las pruebas de compatibilidad cruzada a veces resultan difíciles por la presencia de una aglutinina anormal en la sangre del paciente. (9)

La esplenectomía logra una remisión completa en el 40 al 50 por 100 de los pacientes. Es más probable que sea útil en casos de tipo idiopático que en el sintomático. Aunque la respuesta a la esplenectomía es imprevisible, y en cualquier momento después de una respuesta postoperatoria aparentemente buena puede producirse una recaída.

Allgood y Chaplin observaron que una prueba negativa de Coombs indirecta, y un anticuerpo de tipo IgG, predisponían para una respuesta favorable a la esplenectomía; otros han comprobado que una buena respuesta a la terapéutica con corticosteroides hace más probable una buena respuesta a la esplenectomía. (9)

El tratamiento con esteroides corticosuprarrenales produce mejoría en muchos pacientes con este tipo de anemia, aunque no está claro el mecanismo de acción. Por la elevada frecuencia de recaídas cuando se interrumpen los esteroides, y los muchos efectos secundarios peligrosos de dicha terapéutica prolongada, no hay que retrasar la esplenectomía en los pacientes en quienes son necesarias grandes dosis de corticosteroides para controlar el proceso hemolítico. (4) (9)

La terapéutica inmunosupresora con los medicamentos como azatioprina, 6-mercaptopurina, clorambucil y ciclofosfamida ha dado resultados diversos en el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. Este tipo de tratamiento suele reservarse para los casos más rebeldes que no han respondido a Esplenectomía o a la terapéutica esteroidea (9).

En pacientes con enfermedad crónica de hemaglutininas frío y títulos elevado de aglutininas la terapéutica corticosteroidea y la esplenectomía raramente han dado buen resultado. La terapéutica inmunosupresora ha dado buen resultado disminuyendo el título de anticuerpos y mejorando la anemia en algunos de estos pacientes. En la forma más aguda del proceso, suele ser necesario un plan de tratamiento más agresivo, utilizando gran número de transfusiones sanguíneas, esteroides por vía intravenosa y esplenectomía, en pocos días. (8).

Si la anemia hemolítica es de tipo secundario, la terapéutica se dirigirá contra la enfermedad primaria tan pronto como resulte posible.

PRONOSTICO:

El pronóstico de los pacientes con anemia de tipo sintomático es sobre todo el de la enfermedad fundamental. Casi siempre es favorable cuando el trastorno aparece después de una infección por virus; es malo cuando se relaciona con procesos maligno o enfermedad de la colágena. Los pacientes con una prueba indirecta de Coombs negativa, y anticuerpos IgG sobre sus glóbulos rojos suelen responder mejor al tratamiento, y tienen un pronóstico más favorable, que los enfermos cuyos glóbulos rojos también están recubiertos de complemento. La presencia de complemento es más probable que se acompañe de alguna enfermedad subyacente que la presencia de IgG solamente. (9)

Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia cardíaca por anemia, insuficiencia renal aguda, septicemia y embolia pulmonar. La aparición de anemia intensa, reticulocitopenia, trombocitopenia y leucopenia parece significar mal pronóstico. (6)

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo, revisando los registros clínicos de pacientes egresadas con diagnóstico de Anemia hemolítica autoinmune, en el Hospital General San Juan de Dios, durante el período del 1o. de Enero de 1968 al 31 de diciembre de 1978, de los registros clínicos revisados, se obtuvo un total de 20 casos, de los cuales solo se presentan 5 de AHAI, dado que las condiciones en que quedó el archivo del hospital a partir del terremoto sufrido en 1976, fué imposible obtener todas las historias clínicas requeridas.

Se elaboró una ficha para obtener los datos de las historias clínicas, con los siguientes parámetros: edad, sexo, días de hospitalización, antecedentes, signos, síntomas, métodos de diagnóstico, tratamiento y evolución.

Se realizaron cuadros para presentar los resultados obtenidos. Además se revisó la literatura en relación a las generalidades de AHAI, haciendo un análisis comparativo de este estudio con otros reportados en la literatura.

PRESENTACION DE RESULTADOS

CUADRO No. 1

No.	Nombre del paciente	Edad	Sexo	Días de hospitalización
1	IYGY	17 años	F	26
2	GGY	43 "	F	39
3	SVM	45 "	F	41
4	FCP	42 "	F	24
5	MAA	19 "	M	35

En esta tabla se observan tres pacientes mayores de 40 años y dos menores de 20 años, cuatro pacientes de sexo femenino y uno de sexo masculino, aunque no es posible obtener porcentajes, puede decirse que coincide con la literatura siendo más frecuente en el sexo femenino.

El diagnóstico y tratamiento se llevó a cabo en un promedio de 33 días.

CUADRO No. 2

Enfermedades asociadas a AHAI			
	F	M	T
Ca de cérvix	1		1
Lúes	1		1
Neumonía	1	1	1
No presentaron enfermedad asociada	2		2

En el cuadro anterior se encuentran las enfermedades que presentaron asociadas a la AHAI. Se puede observar que en dos de los casos la anemia es de tipo idiopático y los demás es secundaria.

CUADRO No. 3

No. Principales síntomas	Principales signos
1 Dolor generalizado, fiebre fatiga, debilidad.	Edema y palidez generalizados, disnea, distensión abdominal.
2 Cefalea, debilidad, dolor en extremidades.	Epistaxis, petequias, equimosis, hemorragia gingival.
3 Anorexia, fiebre, calofríos, debilidad, náuseas, vómitos.	Ictericia, orina oscura, taquicardia, fiebre.
4 Anorexia, fatiga, mareos, debilidad.	Edema en miembros inferiores, palidez, debilidad.
5 Fiebre, debilidad, tos productiva.	Hemoptisis, epistaxis, ictericia.

En este cuadro se presentan los principales síntomas y signos. Los que pertenecen a la enfermedad asociada o bien a la anemia.

EXAMEN DE LABORATORIO

CUADRO No. 4

No.	Frote Periférico
1	<i>Leucotitos aumentados, plaquetas normales, policromatofilia, esferocitosis, neutrofilia.</i>
2	<i>Compatible con proceso hemolítico moderado y trombocitopenia.</i>
3	<i>Leucocitos severamente aumentados, en los límites de una reacción leucemoide, con neutrofilia y granulación tóxica, vacuolización, cuerpos de Dohle, y desviación a la izquierda. Plaquetas normales. Eritrocitos con severa anisocitosis, policromatofilia y gran número de eritrocitos nucleados en diversos estadios de maduración.</i>
4	<i>Compatible con proceso hemolítico</i>
5	<i>Leucocitos moderadamente aumentados, con neutrofilia y polisegmentación. Plaquetas de número y morfología normal. Eritrocitos con policromatofilia, esferocitosis, y regular número de normoblastos, algunos con cambios megaloblásticos.</i>

En el cuadro anterior se presentan los resultados del frote periférico, que es uno de los principales exámenes para el diagnóstico de AHAI. En dos casos se observa que no describen lo encontrado en el frote periférico, solamente que es compatible con proceso hemolítico.

CUADRO No. 5

Hematología y velocidad de sedimentación					
	P a c i e n t e				
	1	2	3	4	5
Hb *	6.08 g/dl	10.2 g/dl	11.7 g/dl	6.8 g/dl	12.7 g/dl
Glóbulos **					
blancos	12,000/mm ³	4000/mm ³	3529/mm ³	5750/mm ³	2981/mm ³
Segmentados	79 o/o	44 o/o	72 o/o	73 o/o	70 o/o
Cayados	2	1	--	10	3
Linfocitos	19	53	30	16	29
Monocitos	--	--	3 o/o	1 o/o	1 o/o
Eosinófilos	--	2 o/o	2 o/o	--	3 o/o
Poikilosis	--	+	--	+++	--
Anisocitosis	--	--	--	+++	---
Macrocitosis	--	--	--	++	--
Velocidad de ***					
sedimentación	60 mm/h	56 mm/h	80 mm/h	120 mm/h	112 mm/h

Valores Normales: * Hb : F 14 g/dl M 16 g/dl ** GB : 5000 a 10000/mm ³ *** V. de S: 20 mm/h

En este cuadro se presenta la hematología de cada paciente, los espacios con guión quiere decir que no se encontró el resultado.

Todos los pacientes presentaron hemoglobina baja, un paciente presentó leucocitosis, los otros cuatro pacientes presentaron leucopenia, no coincidiendo con los datos del frote periférico, en el cual se encuentra leucocitosis en todos los casos, esto puede ser debido a una equivocación en el conteo de glóbulos blancos. La velocidad de sedimentación se encuentra elevada en todos los casos.

CUADRO No. 6

No.	FANA	Complemento *	Coombs	
			Directo	Indirecto
1	Neg.	-----	+	+
2	"	-----	+	-
3	"	C ₃ 68 mg o/o C ₄ 23 mg o/o	+	-
4	---	-----	+	+
5	---	-----	-	-

En este cuadro se presenta el factor antinuclear (FANA) el cual es negativo para tres pacientes y no se realizó en dos de los pacientes. El complemento solo se realizó en un paciente con resultado de C₃ bajo y C₄ entre valores normales. El Coombs solo se encontró negativo para un paciente.

Valor Normal *C₃: 80 a 140 mg o/o C₄ : 20 a 40 mg o/o

CUADRO No. 7

No.	Células L.E.	Plaquetas**	Latex globulina
1	Neg.	-----	-----
2	"	40,000x mm^3	-----
3	"	178,000x mm^3	neg.
4	"	-----	-----
5	"	-----	neg.

** Recuento normal de plaquetas = 150000 - 350000 x/ mm^3

Método: Rees Ecker.

En este cuadro se presentan los resultados obtenidos de células L.E., el cual es negativo en todos los casos. Se observó además trombocitopenia asociada en un caso.

CUADRO No. 8

No.	Médula Osea	Reticulocitos*	VD
1	-----	10/o	+
2	El estudio de partículas de M.O. demuestra hiperplasia monoblástica de la serie eritrocítica como se observa en proceso hemolítico y producción inadecuada de plaquetas por los megacariocitos.	---	n
3	-----	-----	+
4	-----	80/o	Ne
5	-----	60/o	Ne

* Valor normal de Reticulocitos: 0.5 a 1.50/o.

En el cuadro anterior se presenta el resultado de exámenes de médula osea el cual solo se efectuó a un paciente. El VDR es un examen importante ya que las AHAI frecuentemente asociada a Lúes; se observa en esta casuística que dos casos fueron positivos, no determinándose si en realidad existió treponema circulante o anticuerpos al mismo, a través de FTA-ABS (Fluorescent Treponema Antibody-Absorption), o se trataba de un falso positivo el cual puede ser desencadenado por una gran variedad de entidades patológicas; para mencionar algunas, colagenopatías. Endocarditis bacteriana, cirrosis hepática, malaria, etc. Coincide con la literatura revisada la reticulocitosis observada en los pacientes a quienes se les efectuó este procedimiento diagnóstico.

CUADRO No. 9

No.	Bilirrubinas*			Tiempo de** Protrombina
	Total mg o/o	Directa mg o/o	Indirecta mg o/o	
1	1.20	0.5	0.7	13.5 = 75o/o
2	2.9	0.7	2.2	-----
3	6.4	3.85	2.65	12.5 = 100o/o
4	0.90	0.15	0.75	-----
5	---	---	---	13 = 90.3o/o

*Valor normal de bilirrubinas: Directa: 0.1-0.4 mg/100 ml
Indirecta: 0.2-0.7 mg/100 ml

**Valor normal de T. de Protrombina: 12.5 = 100o/o

En el cuadro anterior se presentan los resultados de exámenes de bilirrubina estando aumentados solo en dos de los casos, y en el último caso no le fue realizado el examen. El tiempo de protrombina se encontró en 3 de los pacientes, encontrándose normal en un caso y aumentando en dos de los casos.

CUADRO No. 10

No.	Ptes.	TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO				Quirúrgico
		Prednisona	Sulfamedrol	Heparina	Transfucio- nes Sang.	
1	IYGY	X	X	---	X	-----
2	GGY	X	X	---	---	Esplenectomía
3	SVM	X	---	X	X	Esplenectomía y Colesistectomía
4	FCP	X	---	---	---	-----
5	MAA	---	---	---	---	-----

En el cuadro anterior se presenta el tratamiento aplicado a cada paciente, en el caso No. 5 no se le aplicó ningún tratamiento, porque el paciente pidió su egreso, y como puede notarse en cuadros anteriores no se le realizaron todos los exámenes de laboratorio por la misma razón.

A todos los pacientes les fue aplicado el tratamiento de esteroides por vía oral, dos de los pacientes se les administró por vía intravenosa, a una paciente se le dió heparina, y dos les transfundió. Solamente dos de las pacientes se les hizo esplenectomía, todas las pacientes que recibieron tratamiento evolucionaron bien, se les dió egreso continuando con su tratamiento ambulatorio con prednisona.

DISCUSION

La anemia hemolítica autoinmune, como se describe en la actualidad, es un trastorno del que aún no se ha comprobado su etiología y patogenia. La hemólisis es debida a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra los propios hematíes del enfermo. Los hematíes normales del paciente presentan una vida media corta secundaria a la exposición de substancias o mecanismos hemolíticos, es decir la aparición en el organismo de mecanismos hemolíticos extracorpúsculares sin que provengan del medio circulante.

Este trastorno puede ser idiopático o secundario, asociado a otras enfermedades malignas del sistema linforreticular, y también con el lupus eritematoso sistémico, en la neumonía atípica (micoplasma y la mononucleosis infecciosa), carcinomas, artritis reumatoidea. Ocasionalmente algunas drogas pueden provocar este trastorno, como metildopa (Aldomet). La hemoglobinuria paroxística nocturna también pertenece a este grupo de trastornos, esta se caracteriza por hemólisis intravasculares y hemoglobinuria durante y después del sueño.

De los casos revisados cuatro correspondieron al sexo femenino y un caso de hemoglobinuria paroxística nocturna, al sexo masculino, coincidiendo con los estudios realizados en otros países, quienes reportan que es más frecuente en pacientes de sexo femenino y en personas mayores de 40 años.

En dos de los pacientes, no se encontró otra enfermedad asociada a la AHAI, siendo en estos casos de tipo primario o idiopático. En los otros tres casos se encuentra asociada a otra enfermedad, siendo de tipo sintomática o secundaria; las enfermedades asociadas en estos pacientes son Ca de cervix, sífilis y neumonía.

Los signos y síntomas que presentan los pacientes con AHAI son los causados propiamente por la anemia (debilidad, anorexia, cefalea, náusea, vómitos, mareos, insuficiencia cardíaca, edema, palidez) y los provocados por la hemólisis (orina oscura, ictericia, hemoglobinuria), además se encuentran los causados por la enfermedad asociada.

No en todos los casos se encontraron todos los exámenes de laboratorio, aunque si los suficientes para hacer el diagnóstico de AHAI.

En el frote periférico se encontrará gran número de microcitos, policromatofilia, poiquilocitosis y normoblastosis, esferocitosis, reticulocitosis, y en algunos casos reticulocitopenia, leucocitosis, mielocitos, anisocitosis, neutropenia en algunos casos, las plaquetas suelen estar normales o disminuidas, en algunos casos se observa trombocitopenia intensa.

La prueba de Coombs, es uno de los exámenes más importantes para el diagnóstico de la AHAI, En el procedimiento de la prueba de Coombs, se emplea un suero antiglobulina humana preparado mediante inyección de globulina humana en conejos. Este suero aglutina a los glóbulos rojos que se sensibilizaron y que presentan el anticuerpo globulínico, absorbido en algunos puntos de su superficie, pero no aglutina a los eritrocitos normales. La prueba directa sirve para captar la presencia de anticuerpos incompletos en los eritrocitos. La prueba indirecta se hace para reconocer los anticuerpos incompletos en el suero del paciente.

En los casos presentados se encontró Coombs directos positivo en cuatro pacientes y directo e indirecto positivos en dos de los pacientes, esto último se encuentra en enfermos que sufren anemia más grave.

El tratamiento de la AHAI, además de combatir la

enfermedad misma, debe orientarse fundamentalmente a tratar la causa desencadenante o la enfermedad asociada. Por ejemplo en el caso en que la paciente presenta Ca de cérvix asociado a la AHAI, debe de tratarse ese (con quimioterapia o cirugía), además del tratamiento medicamentoso de la anemia Hemolítica.

Principalmente se utilizan los corticosteroides suprarrenales, las transfusiones sanguíneas, y la esplenectomía. En los casos revisados el tratamiento consistió en la administración de esteroides (Prednisona), utilizándose heparinización en una paciente por haber presentado un cuadro de septicemia, transfusiones sanguíneas (sangre fresca completa) fueron utilizados también en dos de los casos. Siendo la esplenectomía un procedimiento indicado, más en aquellos casos de AHAI de origen desconocido, con remisiones completas en un buen porcentaje, según los reportes; en nuestro estudio sólo se practicó en dos pacientes, con resultados bastante alentadores.

Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, se les dió egreso continuando tratamiento ambulatorio con Prednisona por tiempo indefinido. Siendo la estancia hospitalaria de los pacientes de 33 días.

El pronóstico de los pacientes con enfermedad hemolítica autoinmune idiopática, responden favorablemente al tratamiento cuando es instalado oportunamente. En los casos de tipo secundario dependen, la mayoría de veces al de la enfermedad primaria. Tienen un mal pronóstico la anemia intensa, con apareamiento de reticulocitopenia, trombocitopenia y leucopenia.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. No se puede concluir categóricamente con los resultados obtenidos, ya que la muestra de casos encontrados no son representativos. Sin embargo se puede decir que:
2. Los casos revisados en el Hospital General San Juan de Dios, se encontró que la AHAI es más frecuente en el sexo femenino y en pacientes mayores de 40 años.
3. Se encontraron dos pacientes con AHAI idiopática y en tres pacientes asociada a otra enfermedad, no coincidiendo con los estudios realizados en otros países, en los cuales se reporta con mayor frecuencia la AHAI de tipo idiopático.
4. Los signos y síntomas más frecuentes, que se encontraron en estos casos son: debilidad, cefalea, fatiga, náusea, vómitos y mareos, palidez, disnea, epistaxis, petequias, equimosis, hemorragias, ictericia, orina oscura y edema.
5. Los hallazgos del frote periférico, son de gran ayuda diagnóstica, y es un recurso fácilmente utilizable en nuestro medio. Siendo los hallazgos específicos de AHAI encontrados en el frote periférico en la mayoría de los casos: Leucocitos aumentados, policromatofilia, neutrofilia, polisegmentación, esferocitosis, normoblastos, trombocitopenia, poiquilocitosis, anisocitosis.
6. La velocidad de sedimentación se encontró elevada en todos los casos revisados.
7. La prueba de Coombs directa es más confiable encontrándose positiva en cuatro de los casos.

8. La prueba de Coombs indirecta es menos específica sin embargo, se encontró positiva, asociada al Coombs directo en dos de los casos.
9. El tratamiento medicamentoso utilizado en todos los casos fueron los esteroides de tipo Prednisona.
10. La esplenectomía con resultados satisfactorios fué practicada en dos pacientes y está indicada en aquellos casos de AHAI cuya causa no se logre determinar.
11. El pronóstico de los pacientes fué benigno, al tratar la causa desencadenante o la enfermedad misma, tempranamente, evidenciándose este hecho de que la mortalidad fué nula.
12. Que el archivo de papeletas de pacientes fallecidos, del Hospital General San Juan de Dios, sea acondicionado adecuadamente, ya que en el estado en que se encuentra es imposible obtener las historias clínicas requeridas, para estudios posteriores.
13. Que el personal del laboratorio, se capacite continuamente para que los resultados de los exámenes de laboratorio no sean incongruentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Allison, A.C. 1974 Interaction of T- and B-lymphocytes in self-tolerance and autoimmunity. In Immunological Tolerance Mechanisms and Potential Therapeutic Applications. Edited By D. H. Katz and B. Benacerraf. Academic Press, Inc., New York.
2. Brown, Bárbara A. Hematology; principales and procedures. 2o. edición Philadelphia. Lea y Febiger 1976 pg. 246.
3. Brus, I. and Lewis, S.M.: The haemoglobin content of serum in hemolytic anemias. Br. Haematol., 5; 348, 1959.
4. Cecil-Loeb. Tratado de Medicina Interna. Tomo II Decimocuarta edición. 1973. Editorial Interamericana Pp. 2323.
5. Dacie, J.V. Hematología Práctica. 2o. edición, Versión española. Barcelona. Ed. Toray S.A. 1970 Pp. 536.
6. Diagnostics Churco y tratamiento. 3o. edición. Marcus A. Krupp. Milton J. Chatton 1978. Editorial El Manual Moderno S.A. México, 11 D.F. 1978.
7. Editorial: Intrinsic Factor Inhibitors, pernicious anemia, and autoimmunity. New Eng. J. Med. 275: 562, 1966.
8. Ferreras Rozman, Medicina Interna. Tomo II. 1o. edición. 1978. Marín Editorial S.A. Barcelona, Bogotá, Buenos Aires, México, Puerto Rico. 1155 páginas.
9. Leavell, Byrd Stuart. Hematología clínica. Traducido por Alberto Folch y Pi. 3o. edición. México Int. 1973 Pp 708.

10. Limman, James W. Hematology; Physiologic, pathophysiologic, and clinical principales by New York, Macmillan P. Co. 1975 Pp. 1055 illus.
11. Muller Eberhard. H.J. Chemistry and reaction mechanisms of complement. In Dixon. F. and Kunkel. H. (eds): Advances in Immunology. New York Academic Press 1968.
12. Robbins, Stanley L. Tratado de Patología. Tercera Edición. 1967. Editorial Interamericana. Pp. 1332
13. Simmons, Arthur. Technical Hematology. 2a. edición Philadelphia J. B, Lippincot Co. 1976.
14. Taylor, K. B. Roitt, I. M., Doniach, D. Couchman, D. G. and shapland, C. Autoimmune Phenomena in P. a. Gastric Antibodies. Brit. Med. J. 2: 13471352, 1962.
15. Wintrobe Met. al Clinical Hematology, 7o. ed. Philadelphia Lea & Febiger 1974, Ch 27.

Br.

Elsa Isabel Leytan
Elsa Isabel Leytan Marckwo

Dr.

Asesor.

Gustavo Adolfo Archila Meléndez
Gustavo Adolfo Archila Meléndez

Dr.

Revisor

Edgar Axel Oliva Gonzal
Edgar Axel Oliva Gonzal

Dr.

Director de Fase III

Julio de León M.
Julio de León M.

Vo. Bo.

Dr.

Secretario

Raúl A. Castillo R.
Raúl A. Castillo R.

Dr.

Decano.

Rolando Castillo Montalvo.
Rolando Castillo Montalvo.