

Aspectos serológicos de la patogenicia y el diagnóstico

POR CLAES HÖGMAN

(del Servicio de Transfusiones del Hospital
Universitario de Uppsala)

Se acepta ahora de manera general que la anemia hemolítica adquirida (AHA) puede ser debida a mecanismos inmunológicos. Los anticuerpos, ya sean producidos por otro individuo (iso-anticuerpos) ya por el paciente mismo (auto-anticuerpos) reaccionan con los antígenos de los hematíes del paciente, resultando de ello un acortamiento del promedio de vida de estos hematíes. La "enfermedad hemolítica del recién nacido" debida como regla a anticuerpos anti-Rh o ABO transferidos, es la anemia hemolítica inmune más frecuente en la infancia en esta parte del mundo. Esta condición, sin embargo, no será discutida en este symposium.

En el otro tipo de AHA, el originado por los auto-anticuerpos, son positivos los tests serológicos tales como la reacción antiglobulina (test de Coombs), indicando la presencia de globulinas del tipo anticuerpos en los eritrocitos del paciente. No se sabe, sin embargo, si las globulinas que cubren a los hematíes son anticuerpos verdaderos, o son proteínas patológicas de tipo anticuerpos, y desde un punto de vista clínico pueden ser consideradas como anticuerpos verdaderos. Pueden clasificarse de acuerdo con la temperatura a que ofrecen su reacción óptima *in vitro*: los anticuerpos "calientes" tienen su óptimo a 37° C, mientras los "fríos" reac-

cionan mejor a temperaturas justamente sobre cero, con alguna actividad hasta los 28-32° C, pero raras veces a 37° C. Algunas otras propiedades de los anticuerpos están en relación también con la temperatura óptima, las cuales se resumen en la tabla 3, tomada de Dacie. Pág. 79.

La anemia causada por los anticuerpos del tipo frío es la más rara, y parece afectar principalmente a pacientes mayores de 40 años. El tipo caliente de anemia puede aparecer con igual frecuencia en niños y en adultos. Los anticuerpos de este último tipo son incompletos, es decir, se descubren por la técnica de las antiglobulinas, pero no originan aglutinación de los hematíes suspendidos en un medio rico en coloides tales como la albúmina, la goma de acacia, dextran o polivinil-pirrolidina (PVP). Algunas veces la reacción más sensible se obtiene cuando los hematíes son tratados con ciertos enzimas proteolíticos tales como la tripsina, la papaína o la ficina. Los hematíes cubiertos con auto-anticuerpos incompletos no son generalmente hemolisados en presencia del complemento, como es a menudo el caso con los anticuerpos de tipo frío. Una excepción a esta regla se describe por Dausset y Colombani: en una serie de 128 casos de AHA, cuatro pacientes tenían anticuerpos del tipo caliente los cuales, en contra de la regla,

actuaron como hemolisinas. Tres de estos casos eran niños de 8 meses a 2 años y medio de edad y todos presentaron un cuadro clínico semejante, con piroxia, hemoglobinuria, ictericia y aumento del hígado y del bazo. La enfermedad apareció después de una infección de tractus respiratorio superior, ocurriendo una rápida recuperación después de la transfusión y terapéutica con corticosteroides.

Los anticuerpos pueden encontrarse tanto en el suero como en los hematíes del paciente, ya en los hematíes solamente, pudiendo ser separados de los hematíes por elución y ser sometidos a análisis. Los anticuerpos fríos siempre aparecen como inespecíficos en las pruebas de rutina, por ej.: reaccionan con todas las muestras de hematíes independientemente de sus grupos sanguíneos. En contraste, los anticuerpos calientes muestran a veces una especificidad serológica indiscutible, frecuentemente dentro del sistema Rh. Holländer y Batschelet señalaron que la incidencia de los diferentes auto-anticuerpos Rh-específicos está estrechamente en relación con la incidencia de los antígenos Rh en la población general. Por consiguiente, como el antígeno anti-e está presente en cerca del 98% de todos los individuos, es de esperarse que el anti-e sea uno de los anticuerpos específicos más frecuentes; y éste es en efecto el caso. Dacie sugiere que los anticuerpos aparentemente no específicos (que son los más frecuentes de los anticuerpos) pueden también resultar específicos. Ellos podrían, en teoría, ser dirigidos contra un antígeno "público" común a la vasta mayoría de sujetos humanos.

En algunos casos, este diagnóstico específico de anticuerpos puede ser no sólo de interés teórico sino también de valor clínico, habiéndose demostrado en casos de AHA debidos a auto-anti-e que los propios hematíes del paciente, que contenían el antígeno-e, eran des-

traídos mucho más rápidamente que los hematíes transfundidos carentes del antígeno-e.

Los hallazgos clínicos pueden indicar AHA aún cuando las reacciones serológicas sean todas negativas. La cuestión de si la enfermedad es debida a un mecanismo no inmunológico en estos casos, o si los métodos disponibles son inadecuados, no podemos contestarlo en el momento actual. Hay que recordar, sin embargo, que el reactivo usado en la prueba antiglobulina, que se considera como el más confiable a nuestra disposición, es producido por animales, usualmente conejos, y que la capacidad de cada conejo individual para formar estos anticuerpos varía considerablemente. Los sueros antiglobulina deben ser cuidadosamente seleccionados, absorbidos y sometidos a pruebas, y deberán ser usados en al menos dos diluciones diferentes. Además, es posible que en casos específicos pueden estar los anticuerpos del paciente constituidos por globulinas patológicas no presentes normalmente, y que el suero humano normal no es por lo tanto capaz de estimular a los animales para producir globulinas antihumanas significativas. Inmunizando conejos con el suero de un paciente que presentaba signos clínicos de anemia hemolítica, Evans y Weiser obtuvieron un suero antiglobulina que dio una reacción antiglobulina positiva con los hematíes del paciente en cuestión aunque otros sueros antiglobulina fallaron.

La adición de cantidades adecuadas de gamma-globulina humana a los sueros antiglobulina inhibe la anti-gamma-globulina, pero no los anticuerpos contra otras globulinas. Sueros parcialmente neutralizados de este modo reaccionan con los hematíes sensibilizados por ciertos tipos de anticuerpos humanos, siendo esto cierto tanto con iso- como con auto-anticuerpos. Los auto-anticuerpos humanos pueden ser así divididos

en tipos gamma y no gamma-globulinas, habiéndose demostrado recientemente que la reacción "no-gamma-globulina" es debida a globulina de conejo anti-humana que no se combina con el anticuerpo mismo sino con el complemento humano que participa en la reacción.

La fijación de anticuerpos en la superficie de los hematíes causa daño aparentemente a las células rojas, reduciendo su promedio de vida. El tiempo de supervivencia de los hematíes ha sido estudiado por la aglutinación diferencial (técnica de Ashby) y marcando los hematíes con isotopos radioactivos, especialmente durante los últimos años por el Cr^{51} . Factores tanto cuantitativos como cualitativos ejercen influencia sobre la tasa a que los anticuerpos realizan la destrucción de los hematíes. Los hematíes Rh positivos cubiertos con grandes cantidades de anticuerpos Rh (D) sobreviven por un tiempo bastante menor que los cubiertos con una cantidad menor de anticuerpos. En la fase aguda de la anemia hemolítica los anticuerpos son hallados a menudo en el suero lo mismo que en la superficie de los glóbulos, mientras que no se encuentran anticuerpos libres durante las remisiones, lo que indica que un exceso de anticuerpos es formado durante la fase aguda. La presencia de anticuerpos libres en el plasma ha sido considerada como indicadora de un mal pronóstico.

En algunos casos puede demostrarse que los hematíes sufren una lisis intravascular, aparentemente por la acción del complemento del suero; en otros casos son destruidos con la cooperación de órganos tales como el hígado y el bazo. En el último evento se encontrará poca o ninguna hemoglobina en el plasma. Midiendo la radioactividad en

diferentes zonas del cuerpo es posible obtener una idea aproximada de su acumulación en diferentes órganos, lo cual indica a la vez que el órgano en cuestión está involucrado en el proceso de secuestración de los hematíes.

Los hematíes cubiertos con anticuerpos incompletos son generalmente atrapados en el bazo, mientras los anticuerpos completos originan la secuestración en el hígado, observándose a menudo un incremento en la destrucción de los hematíes debido probablemente a un mecanismo inmunológico, aunque ninguna de las reacciones serológicas sea positiva.

Como antes se mencionó, diferentes co-factores son generalmente necesarios para que una reacción de antígeno-anticuerpo se haga aparente *in vitro*. Este puede ser el caso igualmente *in vivo*. Por ejemplo, el déficit de complemento puede hacer descender el efecto de los anticuerpos fijadores del complemento. La función de los factores aglutinantes presentes en los sueros patológicos o normales es desconocida hasta ahora, siendo posible que tales factores puedan incrementar el efecto dañoso de la sensibilización. Jandl y col. hallaron una tasa más elevada de destrucción de hematíes de un paciente con anemia hemolítica adquirida cuando las células fueron inyectadas a otro paciente de mieloma múltiple que cuando se inyectaron a un sujeto sano. Los autores llegaron a la conclusión de que la hiperglobulinemia era de importancia. La ocurrencia de aglutinación *in vitro* de los hematíes cubiertos con anticuerpos incompletos que tiene lugar con apoyo de ciertas moléculas de gran tamaño tendría quizás un paralelo *in vivo*.