

Concepto actual de los icteros hemolíticos

Por el Dr. HAGEGE(*)

El problema de los icteros hemolíticos se ha beneficiado en estos últimos años del renuevo que le confieren algunos descubrimientos de la mayor importancia.

Los notables progresos de la inmunohematología han aclarado como en nuevo día el dominio de los estados hemolíticos adquiridos, así como han dilucidado el mecanismo de la enfermedad perinatal.

El capítulo de las afecciones hemolíticas hereditarias, ha contribuido de por sí bastante al desarrollo de la genética, y se ha enriquecido a la vez con una adquisición de primer orden por la identificación de distintas especies de hemoglobinas anormales y de las consiguientes hemoglobinosis.

La cuestión más especial del ictero producido por una hiperhemólisis patológica ha sido también objeto de acontecimientos interesantes. La noción de bilirrubina directa e indirecta que, en el terreno bioquímico, no diferenciaba los icteros de origen hepático de los de origen hemolítico más que por la velocidad de una reacción común de diazotación, se funda actualmente en un fenómeno enzimático bien establecido, el de la glicuroconjugación de la bilirrubina.

El autor revisa sucesivamente los elementos de diagnóstico de un estado hemolítico, la clasificación de las afecciones hemolíticas, y luego la descripción sucinta de estas afecciones en los cuadros así trazados.

Elementos de diagnóstico de un estado hemolítico.

El ictero, que constituye el centro de este proceso, no es siempre el elemento clínicamente dominante de los síndromes hemolíticos. Presupone una destrucción globular, de donde resulta anemia, que es siempre lo que aparece en el primer plano de los síntomas. Hay relación directa entre hiperhemólisis y

anemia; esta relación es menos rigurosa entre grado de desglobulización y coemia pigmentaria: si se consideran dos sujetos afectos de un mismo proceso hemolítico, el ictero, en igualdad de anemia, puede existir en uno de ellos y faltar en el otro. La conexión entre hiperhemólisis e hiperbiligenesis se halla imperfectamente conocida.

Sin embargo, en el plano biológico, se pueden enumerar cierto número de estigmas que caracterizan los estados hemolíticos aunque, clínicamente, no sea el ictero el constituyente más apreciable.

Fuera de la anemia misma, síntoma primordial, variable según la afección y sus etapas evolutivas, los signos de un estado hemolítico dependen de una parte a la destrucción patológica de los glóbulos rojos y por otra parte a una exagerada regeneración eritrocítica.

(*) Médico del Servicio del Dr. Caroli (Hospital St-Antoine, de París). Versión en español del Dr. E. Alemán por cortesía del autor y de la Gazette Med. Franc.

1º A la *destrucción anormalmente elevada de los hematíes* se atribuyen signos constantes que son:

—aumento del estercobilinógeno, cuya cifra alcanza a 300-400 mg. por 24 horas y de lo cual resulta una hiperpigmentación de las heces.

—aumento de la bilirrubina indirecta que se puede elevar hasta 10-50 mg. por 100 ml. de sangre.

Inconstantemente se puede encontrar:

—hemoglobinemia de 100 a 500 mg. por ciento, si la destrucción globular ha sido rápida y masiva.

—hemoglobinuria, si la hemoglobinemia es superior 150 mg.

—en fin, aumento de la bilirrubina directa.

Conviene detenerse sobre este último punto.

Uno de los principales fundamentos de la distinción, en el plano biológico, entre ícteros hemolíticos e ícteros de origen hepato-biliar en tanto que ícteros, descansa en la presencia en la sangre tanto de bilirrubina indirecta como directa respectivamente.

La primera deriva esencialmente de la destrucción de los hematíes. Existe, pues, en estado normal, pero en una concentración fisiológica, débil, en la sangre; se incrementa naturalmente en el curso de una hemólisis exagerada, patológica.

La segunda resulta, al menos en gran parte, de una elaboración que asienta en la célula hepática. Es por un proceso enzimático, la glicuro-conjugación, que la bilirrubina sanguínea, indirecta, es transformada en el hígado en bilirrubina directa. Esta bilirrubina directa, o conjugada, "regurgitada" en la sangre durante las hepatitis icterígenas o en las obstrucciones de la vía biliar principal,

constituye el fundamento de los ícteros que caracterizan a estas enfermedades.

Ícteros a bilirrubina indirecta o libre, ícteros a bilirrubina directa o conjugada, ofrecen una posibilidad de diferenciación fácil, esquemática, entre procesos hemolíticos de una parte y enfermedades hepato-biliares icterígenas por la otra.

Sin embargo, de valor en concepto general, esta delimitación debe ser objeto de ciertas observaciones.

Es preciso, en efecto, no desconocer, durante la evolución de una afección hemolítica conocida, la parte que pueda corresponder a un proceso de hígado o de vías biliares en el curso de una poussée icterica. Así, una litiasis puede ser muy bien la causa de íctero en caso de enfermedad de Minkowski-Chauffard, siendo la hiperhemólisis y la superproducción de bilirrubina causa de precipitados calculosos.

La identificación y dosificación de la bilirrubina, directa e indirecta, aporta elementos muy apreciables para esta diferenciación.

En principio, pues, la presencia en el curso de una enfermedad hemolítica de bilirrubina directa en la sangre además de la bilirrubina indirecta que se debe encontrar exclusivamente, firma la existencia de un compromiso del hígado o de las vías biliares asociado al proceso hemolítico.

Ahora bien, parece resultar de trabajos recientes, en particular de Schalm (d'Arnhem), que fuera de toda lesión del hígado o del árbol biliar se puede encontrar una proporción no despreciable de bilirrubina conjugada (o directa) en el curso de un proceso hemolítico manifiesto.

Este fenómeno podría explicarse por una exagerada oferta de bilirrubina indirecta (o libre) al emuntorio hepático.

Según un esquema generalmente admitido, y que ya hemos esbozado antes,

la bilirrubina sanguínea, resultante de la destrucción de los hematíes, es captada por los hepatocitos en el seno de los cuales sufre la glicuro-conjugación. Es pues al estado de bilirrubina conjugada (o directa) que es excretada por la bilis.

En las diversas fases de este mecanismo se puede producir un déficit y hacerla falsear. Es así que una sobrecarga de bilirrubina indirecta puede sorprender la capacidad de excreción de las células hepáticas. Incapaces de eliminar el exceso de bilirrubina que ellos hubieran por demás previamente conjugado, los hepatocitos no pueden hacer otra cosa que "regurgitarla"; de tal suerte, en el curso de una hiperhemólisis podrá aparecer bilirrubina directa en la sangre. Estos hechos han sido demostrados por Schalm y otros autores por la clínica y por la experimentación.

Así, en la mayoría de los casos, la presencia de bilirrubina directa o conjugada en la sangre indica una lesión del parénquima hepático o del árbol biliar, pero esta bilirrubinemia directa puede ser el resultado de una sobrecarga de bilirrubina indirecta, es decir de una hiperhemólisis.

2º Una *regeneración eritrocitaria exagerada* se manifestará constantemente como consecuencia de la hemólisis. Se traduce por aumento marcado de los reticulocitos, signo de gran valor; se le asocian a menudo policromatofilia, eritroblastemia, hiperleucocitosis y trombocitosis. En la médula se encuentra la eritroblastosis fuertemente aumentada.

Clasificación de los icteros hemolíticos.

Fundando la clasificación sobre la causa de la hemólisis patológica, se pueden distinguir dos grandes categorías de icteros hemolíticos: los que resultan de una alteración, en general congénita, de los hematíes; y aquellas que

son debidas a un factor extra-eritrocitario patológico, estando los glóbulos rojos en sí normales.

Estos dos tipos de icteros hemolíticos pueden diferenciarse por el método de las transfusiones cruzadas. Si el trastorno es imputable a la calidad de los hematíes, éstos tienen una corta vida en su propio organismo o en cualquier otro organismo normal, mientras, por el contrario, los hematíes normales transfundidos al enfermo tienen una supervivencia normal. Si la anomalía es extra-globular, los hematíes, cuya vida resulta acortada en su propio organismo, tendrán una supervivencia normal en cualquier otro organismo.

Existen pues dos especies de anemias hemolíticas:

1º Las que obedecen a una *alteración primitiva de los hematíes*:

a) por distrofia constitucional del hematíe. Tipo: la enfermedad de Minkowski-Chauffard;

b) por existencia de una hemoglobina anormal: son las hemoglobinosis cuyo tipo es la drepanocitosis.

Se pueden agregar la talasemia y probablemente la hemoglobinuria paroxística nocturna. Esta categoría es la de las afecciones hemolíticas *genotípicas* (con excepción de la hemoglobinuria paroxística nocturna).

2º Las que dependen de una *alteración extra-eritrocitaria*: isoanticuerpos como en la enfermedad peri-natal, autoanticuerpos, infecciones, intoxicaciones, parásitos y virus.

Esta categoría comprende las afecciones hemolíticas adquiridas.

A.—Afecciones hemolíticas por alteración primitiva de los hematíes.

Como acabamos de ver, son congénitas y debidas sea a una distrofia de los hematíes, sea a la existencia de una hemoglobina anormal.

I) En el cuadro de las distrofias eritrocitarias, se encuentran: la *enfermedad de Minkowski-Chauffard* y la rara *eliptocitosis constitucional*.

De la más antiguamente conocida, la clásica enfermedad hemolítica, no se describirán los síntomas por ser de sobra conocidos. Señalaremos solamente sus caracteres más notables: transmisión hereditaria como carácter dominante, sintomatología dominada por ictero y esplenomegalia, anemia especial en caso de *esferocitosis*, tara fundamental, y por la disminución de la resistencia globular en soluciones hipotónicas, sus crisis de desglobulización, la curación de sus síntomas (con excepción de la tara hereditaria: *esferocitosis*) por la esplenectomía.

Es en el curso de la enfermedad hemolítica de Minkowski-Chauffard que se observan preferentemente las precipitaciones vesiculares de cálculos de bilirrubinato de cal, en que las crisis vesiculares son más clásicas. Es aquí que tiene chances de producirse un ictero mixto.

La eliptocitosis constitucional comprende 3 tipos morfológicos: eliptocitos, ovalocitos, bacteriocitos. A menudo latente, ella realiza, cuando se manifiesta, un cuadro del tipo Minkowski-Chauffard atenuado, de evolución benigna. Es también una enfermedad hereditaria de carácter mendeliano dominante.

II) Hemoglobinosis.

Este es, hemos dicho, un capítulo de reciente adquisición. Desde que en 1949 Pauling, Itano, Singer y Kells demostraron que la hemoglobina de los sujetos afectados de anemia a hematíes falciformes (*drepanocitosis*) difería de la hemoglobina normal por su comportamiento electroforésico, se ha podido fundar sobre esta constatación la explicación de ciertas dismorfias eritrocita-

rias que caracterizan distintas afecciones hemolíticas. Varios métodos han concurrido a la diferenciación de diversas hemoglobinas: técnicas químicas (cromatografía en columna de resina, solubilidad, absorción de la luz), las principales, aunque quedan como más fácilmente aplicables: la resistencia a la desnaturalización alcalina y sobre todo la electroforesis.

De este modo se han identificado las hemoglobinas anormales siguientes: S o B, la más importante, la de la *drepanocitosis*; C, D, E, G, H, I, J, K, siendo la hemoglobina A la hemoglobina normal del adulto, la hemoglobina F, la hemoglobina fetal cuya presencia caracteriza a la talasemia.

La herencia de estas hemoglobinosis explica su transmisión genética.

La mayoría de estas hemoglobinas dependen de genes colocados en el mismo locus cromosómico que el gen que rige la formación de la hemoglobina normal adulta A.

Un individuo no puede tener en este locus más que dos genes:

—sea dos genes normales para el individuo normal.

—sea un gene normal y uno anormal (sujeto heterocigótico para una hemoglobina anormal).

—sea dos genes anormales. Aquí los dos genes pueden ser idénticos para una hemoglobina anormal (sujeto homocigoto para una hemoglobina anormal) o diferentes (doble heterocigosidad).

Ejemplos: un sujeto homocigoto para la hemoglobina S, *drepanocitaria* (es decir cuyos dos padres son portadores de la tara *drepanocitaria*) tiene una hemoglobina S S: resultará afecto de *drepanocitosis* manifiesta con trastornos clínicos a menudo graves.

Un sujeto heterocigoto (es decir que tiene un padre normal y el otro portador de la tara *drepanocitaria*) tiene una hemoglobina A S: su enfermedad es la-

tente y es por el examen sistemático que se descubre la anomalía de la hemoglobina y a menudo las anomalías morfológicas de los hematíes que resultan.

Describamos rápidamente los principales tipos de hemoglobinosis:

1º *La drepanocitosis* es la más importante porque es la más extendida. Ataca esencialmente a la raza negra (esta noción domina en cuanto a su etiología) y también ciertas poblaciones vedas de Asia.

Su estigma esencial es el hematíe falciforme o drepanocito. Incurvado en hoz, con las dos extremidades terminadas en punta, o en forma espiral, triangular, bizarra, se halla muy concentrado en hemoglobina S. "In vitro", los hematíes falciformes se vuelven numerosos después de 2 a 6 horas en cámara húmeda, porque el descenso de la tensión de oxígeno provoca la reducción de la hemoglobina y acentúa la falciformación. Hasta "in vivo" la escasa desaturación en oxígeno de la sangre venosa hace que la hemoglobina anormal insoluble produzca la falciformación.

La drepanocitosis se transmite según las reglas generales enunciadas antes. Es decir que ella comporta formas latentes, reducidas a la coexistencia, en el sujeto afectado, de las hemoglobinas A y S y a la falciformación de los eritrocitos, así como formas manifiestas en que la palidez, el subictero, la esplenomegalia, los dolores óseos con estigmas radiológicos en el hueso, las ulceraciones maleolares pueden acompañarse de crisis dolorosas abdominales ligadas a trombosis vasculares: la hemólisis de los hematíes sin flexibilidad y su acumulación en los vasos constituyendo la causa.

Otras complicaciones, tales como infecciones secundarias, sobre todo tuberculosis, insuficiencia cardíaca o re-

nal, crisis hemolíticas, trombosis cerebrales pueden esmaltar o concluir la evolución crónica, a veces larga, siempre fatal, de esta enfermedad.

Notemos la impotencia casi total de toda terapéutica, comprendida la esplenectomía, indicada solamente si el bazo produce molestias por motivo de su hipertrofia.

2º *La Talasemia* que afecta esencialmente a los pueblos del Mediterráneo Oriental y Central, Italianos, Griegos, Malteses, no es una hemoglobinosis propiamente dicha. Su fundamento bioquímico es la existencia de una hemoglobina fetal, no de una hemoglobina anormal. El gene talasémico asienta en un cromosoma diferente al de la hemoglobina normal y de sus alelomorfos. Su efecto no es determinar por sí misma, como en la drepanocitosis, la producción de una hemoglobina anormal, sino probablemente inhibir la de la hemoglobina normal adulta. De ello resultaría una eritogénesis de compensación, con hematíes anormales y hemoglobina de tipo fetal.

Pero la talasemia depende de la patología de la hemoglobina; se asocia a otras hemoglobinosis. Está justificado estudiarla con ellas, tanto más que obedece a las mismas leyes de transmisión hereditaria.

Es en efecto una tara familiar, transmitida con carácter dominante.

Comprende:

a) una forma mayor, o enfermedad de Cooley, en los sujetos homocigóticos, es decir aquellos cuyos dos padres son portadores de la tara;

b) una forma menor o síndrome de Rietti, Greppi, Micheli;

c) una forma mínima latente, siendo estas dos últimas formas el producto de individuos heterocigóticos, es decir aquellos en que uno solo de los progenitores está afecto de la tara.

La enfermedad de Cooley asocia a un síndrome de anemia con palidez subíctero y esplenomegalia, un síndrome óseo particular compuesto por una facies mongoloide, un engrosamiento del diploe, con aspecto de cráneo en pelos de cepillo y osteoporosis.

Los estigmas sanguíneos son aquellos, antes descritos, de anemia hemolítica, especial por su hipocromía con hierro sérico normal o elevado, por la forma y el color anormales de los hematíes (poikilocitosis, leptocitosis, células en blanco de tiro), por el aumento de la resistencia globular y la tasa elevada de hemoglobina F.

La evolución es lenta, de desenlace fatal. El enfermo, pequeño, retrasado, muere hacia los 10 ó 12 años de edad. Ninguna terapéutica tiene valor, la esplenectomía es lo más a menudo ineficaz.

En los sujetos heterocigóticos la enfermedad afecta la "forma menor, en la cual los estigmas biológicos son análogos, pero la hemoglobina F se halla en proporción menor que en la enfermedad de Cooley, la anemia es moderada y la evolución lenta y benigna.

En cuanto a la forma mínima, se limita, igualmente en sujetos heterocigóticos, a discretas alteraciones hematológicas, sin ninguna expresión clínica.

3º Otras hemoglobinosis han sido identificadas gracias al estudio de la hemoglobina en distintas categorías étnicas, o en el curso de ciertos estados patológicos.

Así han quedado definidas las hemoglobinosis AC, AD, AE, AG, AI, AJ, AK, SC (frecuente, especialmente en los negros, asociando la hemoglobina drepanocítica a la hemoglobina anormal C), SD, CC, DD, EE, la talasemia-drepanocitosis, la talasemia-hemoglobinosis C, la talasemia-hemoglobinosis E.

Se concibe el gran interés que se concede al estudio de las hemoglobinosis y la importancia de los datos que ofrece en patología general, en biología, en genética y en antropología.

4º Aunque difiera de las afecciones precedentes por su carácter adquirido y no genético, conviene clasificar aquí la hemoglobinuria paroxística nocturna o enfermedad de Marchiafava-Micheli, porque ella es debida a una fragilidad particular de los hematíes.

Se puede poner en evidencia esta fragilidad por el método del marcado de los hematíes por cuerpos radioactivos, o por las transfusiones cruzadas. Se le descubre gracias a distintas pruebas de laboratorio: prueba del tiempo de hemólisis a la estufa de Caroli, hemólisis en medio ácido. Todas muestran que la alteración hemolítica corresponde a los glóbulos rojos mismos y no a un factor plasmático.

Se sabe que la enfermedad de Marchiafava-Micheli comporta crisis hemoglobinúricas nocturnas, siendo las orinas de color rojo de vino de Oporto durante la noche y claras por el día, así como trastornos permanentes: palidez y subíctero, hemosiderinuria, a veces leucopenia con neutropenia y trombopenia.

Enfermedad crónica a manifestaciones paroxísticas de ritmo variable, la hemoglobinuria paroxística nocturna es susceptible de curar después de una larga evolución marcada a veces por complicaciones: infecciones, hipoplasia medular, trombosis cerebrales o portas. Es poco sensible a los tratamientos que no pueden consistir de modo oportuno más que de transfusiones de glóbulos desplasmatizados, antibióticos y, con cierta prudencia, anticoagulantes. El tratamiento marcial (hierro), las transfusiones corrientes, la esplenectomía son nefectos.

B.—Afecciones hemolíticas por alteraciones extra-eritrocitarias

Con excepción de las hemólisis por acción directa de ciertos tóxicos, sobre los cuales trataremos más adelante, las afecciones hemolíticas por alteraciones extra-eritrocitarias son todas del dominio de la inmuno-hematología. Es decir que ellas traducen la existencia de anticuerpos antieritrocitarios que son la causa de la destrucción globular patológica: iso-anticuerpos y auto-anticuerpos.

Ya en 1908 Chauffard, a propósito de la reciente descripción por Harley de la hemoglobinuria paroxística a frigore, hubo, en una anticipación casi genial, de emitir la hipótesis de una anemia hemolítica de causa inmunológica. Pronto olvidado, este concepto cobra nueva vida por los años 1939 y sobre todo de 1945, cuando la confrontación de los caracteres de la enfermedad perinatal con el descubrimiento del factor Rhesus establece sobre bases indubitables la existencia de una patología por iso-inmunización.

El desarrollo notable de la inmuno-hematología, a partir de esta etapa fundamental, proyecta amplia luz sobre una serie de afecciones hemolíticas hasta entonces inexplicadas. Auto-anticuerpos, auto-inmunización se vuelven entonces el común denominador de un gran número de estados morbosos y este concepto nuevo, si no ha logrado poner al día un mecanismo fisio-patológico preciso, ha permitido una clasificación viable y, en ciertos casos, una terapéutica eficaz.

Las afecciones hemolíticas por alteraciones eritrocitarias comprenden esencialmente:

—la enfermedad perinatal, debida a una iso-inmunización

—la enfermedades por auto-anticuerpos.

I.—Enfermedad hemolítica perinatal.

Punto de partida del desarrollo de la inmuno-hematología, esta afección resulta de la unificación de cierto número de síndromes neonatales, antes disímiles, en base a una etiología común, la de los iso-anticuerpos.

Estas manifestaciones patológicas que afectan a ciertos recién nacidos comprenden cuatro grandes tipos de gravedad creciente: anemia tardía con o sin eritroblastosis; íctero eritroblástico con anemia grave; íctero grave del recién nacido acompañado o no de íctero nuclear (Kernicterus); anasarca feto-placentario.

Ellas resultan de un embarazo hetero-específico, en que la madre y el feto que ella alberga son de cuerpo sanguíneo diferente: en la gran mayoría de los casos la madre es Rhesus negativa y el vástago Rhesus positivo.

La madre se inmuniza contra el antígeno globular del feto. Los anticuerpos anti-Rhesus que ella elabora pasan la barrera placentaria y provocan hemólisis de los hematíes Rhesus positivos del feto. La iso-inmunización de la madre se incrementa con la repetición de los embarazos, de tal modo que, el primer vástago hallándose en general indemne (exceptuando los casos en que la madre haya recibido en el pasado transfusiones de sangre Rh positiva, poseyendo ya, antes de todo embarazo, anticuerpos anti-Rh), los accidentes neonatales son de gravedad progresiva y van desde la anemia mediana para el segundo vástago hasta el íctero grave para el tercero y el anasarca feto-placentario para los siguientes.

Resulta regularmente de este modo en el caso típico en que la madre es Rh negativa (rh rh), el padre Rh positivo homocigótico (Rh Rh) y el feto, por lo tanto, Rh rh.

Si, por el contrario, el padre es heterocigótico (Rh rh), entonces podrán

alternar infantes sanos, es decir Rh negativos, con infantes afectos, es decir Rh positivos.

Recordemos por otra parte que solamente el 5% de los matrimonios incompatibles desde el punto de vista de grupo Rh dan lugar a manifestaciones de la enfermedad hemolítica perinatal, lo que supone, como condición previa, una predisposición particular de la madre Rh negativa para elaborar anticuerpos.

La sintomatología de las manifestaciones más graves de la enfermedad neonatal pueden ser esquematizadas así:

El ictero grave del recién nacido se desenvuelve en tres fases: ictero desde la primera hora de vida, luego ictero intenso con anemia y grueso bazo, finalmente signos terminales—somnia, hemorragias, hepatomegalia y edemas.

El ictero nuclear (*Kernicterus*) es un tipo muy especial de manifestarse la enfermedad hemolítica perinatal. Las lesiones están constituidas por una infiltración electiva de los núcleos grises centrales por pigmentos biliares, injertada sobre lesiones celulares preexistentes, de naturaleza específica. Estos síntomas clínicos son muy particulares y no deben ser confundidos con los del ictero grave enunciados antes. Consisten en un síndrome neurológico que sobreviene entre el segundo y el quinto día del nacimiento y cuya intensidad no es paralela a la de los signos viscerales y sanguíneos. Ellos son: hipertonia de los músculos de la nuca, del tronco y de los miembros con crisis paroxísticas de refuerzo de la misma, el timbre sobregado de la voz. 75% de los supervivientes de ictero nuclear ofrecen secuelas a tipo de rigidez, atetosis y debilidad mental que puede llegar a la idiocia.

El anasarca feto-placentario, último término de la gravedad creciente del

mal hemolítico perinatal, comprende: edema generalizado con hidramnios, hepato-esplenomegalia: el infante está moribundo o ha muerto al nacer.

El tratamiento del ictero grave neonatal consiste, como se sabe, en la exsanguino-transfusión, única o repetida, de sangre Rh negativa.

Si existen antecedentes familiares graves, si ocurre ictero con aumento rápido de la bilirrubinemia, más de 18-20 mg., por 100 ml., de sangre, la exsanguino-transfusión se impone de toda necesidad y de toda urgencia. Será precedida de un control del grupo del infante (Rh positivo como regla mientras la madre es Rh negativa) y de un test de Coombs directo sobre sus glóbulos rojos.

Practicada desde la aparición de los signos clínicos, la exsanguino-transfusión va seguida de efectos regularmente favorables, pero que se hacen cada vez menos buenos a medida que se acerca al período de los signos de gravedad.

Ella evita el ictero nuclear si se practica durante las tres primeras horas; pero su valor es dudoso después de la sexta hora, y nulo cuando ya han aparecido los signos neurológicos.

III.—Afecciones hemolíticas por anticuerpos.

Son, repetimos, las anemias icterígenas *adquiridas*.

Pueden clasificarse según la causa en primitivas (o idiopáticas) y secundarias; según su evolución en agudas o crónicas; en fin, según los caracteres de los auto-anticuerpos.

Distinguiremos, según esta última clasificación:

- anemias hemolíticas adquiridas con auto-anticuerpos calientes,
- anemias hemolíticas adquiridas con auto-anticuerpos fríos,
- anemias hemolíticas toxo-alérgicas.

1. Anemias hemolíticas adquiridas con auto-anticuerpos calientes

Los auto-anticuerpos tienen en este caso un máximo de actividad a 37°C.

Se distingue una forma idiopática y formas secundarias.

a) *La forma idiopática* (antiguo ictero hemolítico adquirido de Widal) ofrece el cuadro de una anemia crónica, con subíctero e, inconstantemente, esplenomegalia moderada.

Ella agrega, a los síntomas hematológicos de los procesos hemolíticos, la presencia de auto-anticuerpos calientes fijados por los hematíes, dando una *reacción de Coombs directa positiva*, el estigma más constante y más característico de la enfermedad. A veces se observa autoaglutinación en medio albuminoso, más preciso con hematíes tripsinizados o papainados. Menos frecuentemente los anticuerpos son despisitables en el suero por la reacción de Coombs indirecta. Casi siempre aglutininas incompletas, estos anticuerpos son muy raramente hemolisinas. A veces no son pan-anticuerpos sino anticuerpos específicos de grupo sanguíneo (sistema Rh sobre todo). Esta noción tiene una derivación práctica: en caso de transfusión hecha al enfermo, la sangre transfundida no debe contener el antígeno que ha dado lugar a la formación de un anticuerpo específico.

La anemia hemolítica idiopática por auto-anticuerpos calientes tiene una evolución crónica, irregular, alternando las fases de remisión con periodos de agravación. Las complicaciones: crisis bruscas de hemólisis, accidentes litiasicos, pueden caracterizar esta evolución y ser a veces causa de muerte. La eventualidad de una curación clínica puede ser esperada, con ayuda de la corticoterapia, hasta una esplenectomía, a la cual puede conducir el fracaso de la terapéutica médica. Esta curación puede ser total, o solamente clínica con per-

sistencia de anomalías inmunológicas y, en particular, un test de Coombs positivo.

b) *Formas secundarias.*

En 20 a 50% de los casos, según los autores, la anemia hemolítica constituye un estigma o una complicación de una enfermedad pre-existente:

—Hemopatías malignas crónicas (leucosis linfoide, enfermedad de Hodgkin, sarcoma ganglionar).

—Colagenosis, en particular el lupus eritematoso difuso.

—Infecciones virales (mononucleosis infecciosa, ornitosis).

—Quiste dermoide del ovario.

Su tratamiento no puede ser otro que el de la enfermedad causal. La corticoterapia puede limitar la hiperhemólisis.

2. Anemias hemolíticas con auto-anticuerpos fríos.

Los anticuerpos de este grupo de afecciones son activos a 4°C, pero su amplitud térmica puede alcanzar hasta 30°. Pueden sobrevenir crisis bruscas de hemólisis por exposición al frío.

Se conocen para estas anemias una forma crónica idiopática y una forma paroxística "a frigore" o enfermedad de Harley.

a) *La forma crónica*, mucho menos frecuente que su homóloga a anticuerpos calientes, se presenta en general como una anemia hemolítica crónica adquirida, en que a veces ciertos caracteres inconstantes pueden aportar elementos de orientación: tales un síndrome de Raynaud o una hemoglobinuria prolongada por el frío, o una auto-aglutinación de los hematíes.

El estudio inmunológico demuestra:

—aglutininas frías de título elevado, completas: son pan-anticuerpos y los trabajos recientes los relacionan a un nuevo sistema antigénico eritrocitario,

—hemolisimas frías ácidas, pan-hemolisinas de título moderado, que necesitan la presencia de complemento, el cual se encuentra, pues, reducido a una tasa débil, y a menudo nula, en el curso de una poussée hemolítica.

La evolución de esta forma crónica es menos grave que la de las anemias por auto-anticuerpos calientes. Es también bastante más refractaria a la corticoterapia, que queda lo más frecuentemente sin efecto.

Las anemias hemolíticas agudas pueden complicar la gripe, las neumonías atípicas a virus. Ellas comportan los mismos estigmas inmunológicos que la forma crónica.

b) La hemoglobinuria paroxística "a frigore" se caracteriza, desde el punto de vista inmunológico, por la existencia de la hemolisina fría bifásica de Donath y Landsteiner. Se le atribuye desde hace mucho tiempo a la sífilis, pero esta etiología no se ha podido comprobar.

Se manifiesta por crisis hemoglobinúricas provocadas por el enfriamiento; escalofríos, fiebre alta, hemoglobinuria son los tres síntomas principales, y se presentan en el orden enunciado. Estas crisis evolucionan en algunas horas y dejan tras de sí una anemia y un subictero con ligera esplenomegalia. Son excepcionalmente graves.

A esta fugacidad de las manifestaciones clínicas se opone la permanencia de la alteración plasmática: presencia constante de una hemolisina bifásica puesta en evidencia por la reacción de Donath y Landsteiner. La hemólisis comprende dos tiempos: fijación de los anticuerpos por los hematíes entre 4 y 10 grados centígrados; hemólisis a 37° en presencia de complemento.

El tratamiento anti-sifilítico es eficaz en las formas que reconocen esta etiología. Fuera de ella, todo tratamiento es inoperante.

3. Anemias hemolíticas toxo-alérgicas

En cierto número de casos, la hemólisis es provocada por la acción de un tóxico.

Pero es preciso separar casos—y son los más numerosos—en que no interviene ningún mecanismo de auto-inmunización.

Los tóxicos meta-hemoglobinizantes (clorato, nitritos), ciertas sulfamidas, sustancias como la criogenina, la fenilhidrazina, la saponina, a condición de ser administradas en dosis suficientes, son directamente hemolíticos.

Otra eventualidad es la de las anemias tóxicas debidas a un déficit enzimático genotípico de los eritrocitos: tales es, en particular el déficit en glucosa—6—fosfato deshidrogenasa; hace que los portadores sean muy sensibles a ciertas sustancias, aún a dosis mínimas, sustancias carentes de toxicidad para los sujetos normales. Tales son los antipalúdicos de síntesis; las sulfamidas como la sulfanilamida, la furadantina, la sulfacetimida; la fenacetina; la acetanilida; los extractos de *Vicia fava*.

Pero se conocen sustancias químicas que se vuelven hemolisantes por un proceso inmunológico. Tales como el PAS, la fenacetina, la fuadina, la antazolina, la quinidina, la salicilazosulfapiridina.

El mecanismo sería el siguiente, según la hipótesis de Akroyd: el tóxico, fijándose sobre los hematíes, forma con ellos un antígeno que provoca la constitución de anticuerpos llamados toxo-alérgicos. Si se produce un contacto ulterior con el tóxico, y este último, al adherirse a los hematíes, los hace vulnerables a los anticuerpos precedentemente constituidos, habrá como resultado aglutinación y destrucción de hematíes.

Clínicamente, un individuo sin antecedentes particulares presenta, durante la ingestión de una droga, un accidente

hemolítico brusco. La noción de tomas anteriores, repetidas, del mismo producto conduce a sospechar la presencia, en la sangre del sujeto, de anticuerpos activos "in vitro" sobre hematíes testigos en presencia del tóxico causante.

Tales son los procesos hemolíticos por auto-anticuerpos cuyo conocimiento ha aportado nuevas luces a la comprensión de las hemólisis patológicas. Para las precisiones que resultan con el fin diag-

nóstico de estos estados, y para su terapéutica, la cual pone en juego la corticoterapia y, eventualmente, la esplenectomía, el concepto de anemia hemolítica por auto-inmunización ha hecho lograr un gran paso de avance en un vasto dominio de la patología.

El trabajo se acompaña de 16 fichas bibliográficas.

Referencia: Gazette Med. de France; 70: 1009, 1963.