

AUTOANTICUERPOS EN HEMATOLOGIA*

DR. RUBÉN LISKER**

INTRODUCCIÓN

LA EXISTENCIA de autoanticuerpos, es decir, de sustancias con características de anticuerpos que producidas en un organismo son capaces de reaccionar con sus propios componentes orgánicos, es un hecho de observación frecuente en las enfermedades hematológicas, siendo en ellas donde primero se identificó tal situación y donde mayor trabajo experimental y clínico existe.

Las observaciones iniciales sobre la anemia hemolítica adquirida (AHA), realizadas a principio de siglo por investigadores franceses,^{1, 2} cayeron en el olvido y el interés en ellas no volvió a renacer sino hasta 1938³ en que se insistió nuevamente en la naturaleza inmunológica de esta enfermedad. Fue sin embargo hasta 1946⁴ cuando por medio de la reacción de Coombs, desarrollada un año antes,⁵ se probó en forma definitiva que los eritrocitos de enfermos con AHA tenían adheridos anticuerpos.

Dependiendo del elemento sanguíneo afectado, podemos distinguir cuatro variedades de anticuerpos: 1) antieritrocitos, 2) antiplaquetas, 3) antileucocitos y 4) antifactores de la coagulación sanguínea.

ANTICUERPOS ANTI-ERITROCITOS. Su presencia produce cuadros de AHA, de las que se distinguen dos variedades: 1) idiopáticas y 2) secundarias o sintomáticas. En las primeras no se puede reconocer un agente causal específico y son relativamente frecuentes dentro del grupo de enfermos vistos por el hematólogo. En el Hospital de Enfermedades de la Nutrición se han observado 30 AHA inmunológicas en el tiempo en que se han visto 110 casos de leucemia aguda. Las secundarias se presentan en el curso de muy diversas enfermedades y pueden ser de tal magnitud que dominen el cuadro clínico. Su frecuencia dentro de algunos padecimientos se anota en la tabla 1.

* Trabajo leído en la sesión del día 21 de junio de 1961.

** Del Departamento de Hematología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición

TABLA I
 ALGUNAS ENFERMEDADES EN LAS QUE SE HA DESCRITO LA
 ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOLÓGICA

Teratoma ovárico ⁶	Lupus eritematoso disseminado ¹⁰
Leucemia linfocita crónica 26% ⁷	Cirrosis hepática ¹¹
Otras variedades de leucemias 5% ⁷	Hepatitis aguda ¹²
Neumonía viral ⁸	Linfoma ¹²
Mononucleosis infecciosa ⁹	

En el laboratorio se pueden distinguir dos tipos de anticuerpos:¹³ calientes y fríos. Los primeros tienen su actividad óptima a 37° y los segundos a temperaturas menores de 30°. Ambos tipos dan prueba de Coombs positiva lo que significa que se trata preferentemente de anticuerpos incompletos.

Los anticuerpos calientes o tibios son globulinas gamma de peso molecular bajo.¹⁴ En ocasiones tienen actividad específica contra un grupo sanguíneo determinado, casi siempre del sistema Rh. Dacie¹⁴ en un trabajo reciente afirma que la mayoría de los casos de AHA inmunológica idiopática, se deben a anticuerpos calientes (80%).

Los anticuerpos fríos son habitualmente de peso molecular elevado¹⁵, con frecuencia tienen migración electroforética de globulina beta y no tienen especificidad contra un grupo sanguíneo, siendo más bien panaglutininas. En presencia de complemento pueden producir hemólisis, hecho rara vez observable con los anticuerpos calientes.¹⁴ Existe un tipo especial de anticuerpos fríos, llamado de Donath-Landsteiner, que se caracterizan¹⁶ por absorberse a los eritrocitos en frío para hemolizarlos a 37°. Se presentan básicamente en pacientes con sífilis, aun cuando se han descrito casos idiopáticos o secundarios a otras enfermedades.

La etiología de estos anticuerpos no se ha aclarado en forma definitiva y entra a formar parte del problema general sobre el origen de los autoanticuerpos ya discutido por el Dr. Salazar Mallén. Vale la pena recordar aquí que hay dos tipos de posibilidades generales,¹⁷: 1) modificación del antígeno normal por factores externos, tales como virus, drogas y otros, y 2) alteraciones en el sistema productor de anticuerpos, capaces de hacer perder la tolerancia a los antígenos propios. Un ejemplo de la primera posibilidad lo tenemos en algunos casos de anemias hemolíticas secundarias a drogas en los cuales se ha logrado demostrar que el anticuerpo requiere *in vitro* e *in vivo*, de la presencia de la droga para producir hemólisis;¹⁸ en favor de la segunda posibilidad estaría la elevada frecuencia de autoanticuerpos en padecimientos como leucemias y lupus eritematoso disseminado (LED), donde hay agresión clara al sistema retículo-endotelial, que normalmente es el que produce anticuerpos.

La patogénesis de la AHA inmunológica no se ha aclarado en forma definitiva, pero hay pruebas¹⁹ de que los eritrocitos dañados por anticuerpos

incompletos se aglutinan en la circulación y son "secuestrados" en, cuando menos, el bazo y el hígado donde se destruyen por lisis o fagocitosis. Además, en el caso de los anticuerpos fríos los eritrocitos aglutinados pueden hemolizarse en el torrente circulatorio, fenómeno en el que interviene el complemento.

Clínicamente la AHA inmunológica dá cuadros de palidez e ictericia de evolución muy variable que en el laboratorio se caracterizan por producir anemia, reticulocitosis, elevación de la bilirrubina no conjugada en sangre y aumento en la excreción del urobilinógeno fecal. El diagnóstico preciso depende de la demostración de anticuerpos pegados a los eritrocitos o circulando en el plasma, por medio de la reacción de Coombs. Los agentes terapéuticos más útiles son los corticoesteroides que deben emplearse a la dosis necesaria para inhibir el proceso hemolítico. Esta dosis es muy variable de enfermo a enfermo, los cuales en ocasiones, requieren dosis muy altas hasta de 1,000 mgs. de cortisona al día, o sus equivalentes, y aún más. La administración de sangre es habitualmente poco útil y peligrosa y la esplenectomía se debe realizar exclusivamente en pacientes que presenten recaídas del proceso hemolítico o en los que se requieran dosis de mantenimiento demasiado elevadas. La esplenectomía durante una crisis hemolítica es muy peligrosa y no es de recomendarse.

ANTICUERPOS ANTI-PLAQUETAS. Son responsables de algunas variedades de púrpura trombocitopénica, que al igual que las AHA, pueden dividirse en dos grupos: 1) idiopáticas y 2) secundarias.²⁰ Las primeras son bastante frecuentes en la niñez, sin ser raras en el adulto, y las secundarias se presentan en el curso de padecimientos virales como la mononucleosis infecciosa.²¹ Es importante no confundir la púrpura trombocitopénica secundaria inmunológica de la no inmunológica, ya que esta última, mucho más frecuente que la anterior cursa con un cuadro clínico muy similar, difiriendo en que su mecanismo de producción es básicamente diferente y consiste en una disminución en la producción de plaquetas más que en aumento en su destrucción. Ejemplo claro de lo último lo constituyen las diferentes formas de leucemias, hipoplasias medulares y otras.

Evans y colaboradores en 1951²² fueron aparentemente los primeros en sugerir que la púrpura trombocitopénica idiopática pudiera deberse a autoanticuerpos y Harrington y colaboradores²³ poco tiempo después demostraron en forma por demás convincente, la presencia de anticuerpos antiplaquetarios en la circulación de algunos individuos con esta enfermedad.

Las características serológicas de estos anticuerpos, no han sido estudiadas en forma muy completa; se sabe que frecuentemente son incompletos, que tienen migración electroforética de globulinas gamma y que su temperatura óptima de acción (in vitro) es la de 37°.

Su etiología está lejos de aclararse y existiendo la observación de que, con frecuencia, se presenta una o dos semanas después de las enfermedades infec-

tocontagiosas de la infancia. Además, se ha logrado comprobar que algunos medicamentos como el sedormid,²⁴ quinina²⁵ y quinidina,²⁶ actúan como haptenos modificando la antigenicidad de las plaquetas, haciendo que se produzcan anticuerpos capaces de reaccionar contra el complejo plaqueta-droga. Este tipo de situaciones no es estrictamente hablando, ejemplo de auto-anticuerpos, ya que es indispensable la presencia de la droga para que el anticuerpo actúe.

La patogénesis de la púrpura trombocitopénica idiopática ha sido menos estudiada que la de la AHA, aceptándose que al igual que en ésta, el bazo juega un papel importante en la destrucción final plaquetaria.

Desde el punto de vista clínico las trombocitopenias se manifiestan por sangrado espontáneo anormal en forma de púrpura, hematomas y hemorragias. El diagnóstico depende de la comprobación por el laboratorio de disminución en el número de plaquetas y alargamiento del tiempo de sangrado. Hay otras pruebas de laboratorio que son anormales en presencia de trombocitopenia, pero su ejecución es más laboriosa y no resultan de mayor utilidad para el manejo de los enfermos. Para asegurar que un cuadro de púrpura es consecutivo a la presencia de anticuerpos, es necesario comprobar la existencia de éstos por medio de pruebas adecuadas. El punto diagnóstico fundamental, radica en esclarecer si se trata de la variedad idiopática o de la secundaria, ya que el pronóstico y tratamiento son diferentes. Los corticoesteroides constituyen el tratamiento de elección y deben emplearse a la dosis necesaria para cohibir la hemorragia. La esplenectomía se recomienda en la púrpura trombocitopénica idiopática crónica, aprovechando un período de remisión clínica para llevarla a cabo.

La transfusión de sangre rica en plaquetas o concentrados de éstas tiene utilidad muy pasajera por lo que sólo debe emplearse en situaciones seleccionadas.

ANTICUERPOS ANTI-LEUCOCITOS. La importancia práctica y teórica de los isoanticuerpos leucocitarios en la transfusión sanguínea es bien conocida y no debe comentarse en esta ocasión. Por lo contrario, la existencia de autoanticuerpos contra glóbulos blancos se puso en tela de juicio durante mucho tiempo, comprobándose por primera vez su existencia en 1957²⁷ en un paciente con leucemia aguda en fase de leucopenia. Es conveniente²⁸ dividir a estos anticuerpos en dos grandes grupos: 1) los que se encuentran en el LED y artritis reumatoide, 2) los que se encuentran en otras enfermedades.

Ambos tipos de anticuerpos son casi siempre incompletos, caracterizándose los primeros por no guardar relación con la leucopenia que se observa en el LED o la artritis reumatoide y aparentemente, aunque *in vitro* aglutinan a los leucocitos, propios o extraños, *in vivo* no lo hacen o cuando menos no los dañan lo suficiente como para que se destruyan; por el otro lado, hay muy buena correlación entre la presencia del fenómeno de las células L. E. y la existencia

de este anticuerpo. Se ha estudiado^{28, 29} la frecuencia con que existen autoanticuerpos en individuos con leucopenia de diversos orígenes y un trabajo reciente²⁸ indica que de 250 casos en tal situación, en 35 las pruebas fueron positivas. Algunos de estos últimos, fueron enfermos con leucemia, pancitopenia, mielofibrosis, etc., siendo la opinión de los autores del trabajo que la importancia clínica del anticuerpo era más bien secundaria. En individuos con agranulocitosis medicamentosa³⁰ se ha descrito la presencia de anticuerpos, que algunos han supuesto se originan por un mecanismo similar al ya discutido al tratar las trombocitopenias medicamentosas. Vale la pena enfatizar la escasa traducción clínica que habitualmente tienen los anticuerpos antileucocitarios en contraste con lo señalado para las plaquetas y los eritrocitos.

ANTICUERPOS CONTRA FACTORES DE LA COAGULACIÓN. La evidencia directa para asegurar que los anticoagulantes circulantes espontáneos son autoanticuerpos, es más bien precaria; sin embargo, éstos representan una situación muy similar a la que se ha venido discutiendo esta noche, por lo que vale la pena mencionarlos brevemente.

Se entiende por anticoagulante circulante la existencia (no justificable) dentro de la circulación de una sustancia inhibidora de la actividad de alguno de los factores que intervienen en la coagulación sanguínea. Esta situación se ha descrito en varias enfermedades,³¹ en particular en el LED,³² enfermedad pródiga en fenómenos de autosensibilización. Recientemente se ha dicho³³ que en el curso de operaciones con circulación extracorpórea puede aparecer un anticoagulante circulante al que se le atribuye importancia pronóstica. La actividad de los anticoagulantes circulantes puede dirigirse contra cualquiera de las sustancias que intervienen normalmente en la coagulación, lo más frecuente es que actúen contra la globulina antihemofílica o bien contra alguno de los factores que intervienen en la conversión de protrombina a trombina.

La importancia práctica de conocer la existencia de estas situaciones, estriba en que por un lado son responsables de enfermedades hemorrágicas y por el otro, su identificación puede orientar el diagnóstico y normar la terapéutica.

REFERENCIAS

1. Chauffard, M. y Troisier, J.: *Anémie grave avec hémolysine dans le serum ictere hemolysinique*, Semaine Med. 28: 94, 1908.
2. Widal, F., Abrami, P. y Brulé, M.: *Les icteres d'origine hémolytique*, Arch. Mal. Coeur, 1: 1908.
3. Dameshek, W. y Schwartz, S. O.: *The presence of hemolysins in acquired hemolytic anemia*, New Eng. J. Med. 218: 75, 1938.
4. Boorman, K. E., Dobb, B. E. y Loutit, J. F.: *Haemolytic icterus (acholuric jaundice) congenital and acquired*. Lancet 1: 812, 1946.

5. Coombs, R. A., Mourant, A. E. y Race, R. R.: *Detection of weak and incomplete Rh agglutinins: A new test*, Lancet 2: 15, 1945.
5. Coombs, R. A., Mourant, A. E. y Race R. R.: *Detection of weak and incomplete Rh* 544, 1941.
7. Videback, A.: *Some clinical aspects of leukemia*, Acta Haemat. 24: 54, 1960.
8. Peterson, O. L., Ham, T. H. y Finland, M.: *Cold agglutinins (auto-hemagglutinins) in primary atypical pneumonias*, Science 97: 167, 1943.
9. Samuels, M. L.: *Hemolytic anemia complicating infectious mononucleosis*, U. S. Armed Forces M. J. 4: 1778, 1953.
10. Dubois, E. L.: *Acquired hemolytic anemia as presenting syndrome of lupus erythematosus disseminatus*, Am. J. Med. 12: 197, 1952.
11. Hyman, G. A. y Southworth, H.: *Hemolytic anemia associated with liver disease*, Am. J. M. Sc. 221: 448, 1951.
12. Wasserman, L. R., Stata, D., Schwartz, L. y Fudenberg, H.: *Symptomatic y hemopathic hemolytic anemia*, Am. J. Med. 18: 961, 1955.
13. Evans, R. S. y Weiser, R. S.: *The serology of autoimmune hemolytic disease*, Arch. Int. Med. 100: 371, 1957.
14. Dacie, J. V.: *Acquired hemolytic anemias*, Brit. Med. Bull. 15: 67, 1959.
15. Christenson, W. N., Dacie, J. V., Croucher, B. E. y Charlwood, P. A.: *Electrophoretic studies on serum containing high-titre cold haemagglutinins: Identification of the antibody as the cause of an abnormal gama I peak*, Brit. J. Haemat. 3: 262, 1957.
16. Dacie, J. V.: *Practical Haematology*, 2ª ed. J. & A. Churchill Ltd. London, 1956.
17. Burnet, M. F.: *The clonal selection theory of acquired immunity*. 1ª ed., Vanderbilt University Press, Nashville, 1959.
18. Harris, J. W.: *Studies on the mechanism of a drug-induced hemolytic anemia*, J. Lab. Clin. Med. 47: 760, 1956.
19. Jandl, J. H., Greenberg, M. S., Yoemoto, R. H. y Castle, W. B.: *Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias*, J. Clin. Invest. 35: 842, 1956.
20. Tullis, J. L.: *Identification and significance of platelet antibodies*, New Eng. J. Med. 255: 541, 1956.
21. Pader, E. y Grossman, H.: *Thrombocytopenic purpura in infectious mononucleosis*, N. Y. State J. M. 56: 1905, 1956.
22. Evans, R. S., Takahashi, K., Duane, R., Payne, R. y Liu, C.: *Primary thrombocytopenic purpura y acquired hemolytic anemia*. Arch. Int. Med. 87: 48, 1951.
23. Harrington, W. J., Minnich, V., Hollingsworth, J. W. y Moore, C. V.: *Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura*. J. Lab. Clin. Med. 38: 1, 1951.
24. Ackroyd, J. F.: *The pathogenesis of thrombocytopenic purpura due to hipersensitivity to Sedormid (Allyl-Isopropyl-Acetyl-Carbamide)*, Clin. Sci. 7: 249, 1949.

25. Kissmeyer-Nielsen, F.: *Thrombocytopenic purpura following quinine medication*. Acta med. Scand. 154: 289, 1956.
26. Freedman, A. L., Brody, E. A. y Barr, P. S.: *Immunothrombocytopenic purpura due to quinidine*, J. Lab. Clin. Med. 48: 205, 1956.
27. Killmann, S. A.: *Leucocyte auto agglutinin in a case of acute monocytic leukaemia*, Acta Haemat. 17: 360, 1957.
28. Engelfriet, C. P. y van Loghem, J. V.: *Studies on leucocyte iso y auto antibodies*, Brit. J. Hemat. 7: 223, 1961.
29. Tullis, J. L.: *Prevalence, nature and identification of leucocyte antibodies*, New Eng. J. Med. 258: 569, 1958.
30. Moeschlin, S. y Wagner, K.: *Agranulocytosis due to the occurrence of leukocyte-agglutinins (pyramidon y cold agglutinins)*, Acta Haemat. 8: 29, 1952.
31. Verstraete, M. y Vandenbroucke, J.: *Ocurrence y mode of action of endogenous circulating anticoagulants*, J. Lab. Clin. Med. 48: 673, 1956.
32. Sánchez Medal, L. y Lisker, R.: *Circulating anticoagulantes in disseminated lupus erythematosus*, Brit. J. Haemat. 5: 284, 1959.
33. Von Kaulla, K. N. y Swan, H.: *Clotting deviations in man during cardiac bypass: Fibrinolysis y circulating anticoagulants*, J. Thor. Surg. 36: 519, 1958.