

## Esclerosis general progresiva asociada a púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune y deficiencia selectiva de inmunoglobulina A

LUIS T. CORDOVA y  
JORGE OCARANZA

*Se presenta un caso típico de esclerosis general progresiva con compromiso cutáneo, articular y visceral, con fibrosis pulmonar y miocárdica, además de afectación del tubo digestivo. El caso se asoció a anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica, lo que de acuerdo con la revisión hecha, sólo ha sido informado previamente en dos casos. La paciente tuvo además deficiencia selectiva de inmunoglobulina A, asociación que no ha sido descrita previamente.*

La esclerosis general progresiva (EGP) es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo, caracterizada por cambios dérmicos con inflamación, fibrosis y degeneración, así como por lesiones vasculares de piel, membranas sinoviales, aparato digestivo, corazón, pulmón y riñón.

El padecimiento afecta predominantemente a mujeres que se hallan entre el tercer y el quinto decenio de la vida. Su frecuencia real se desconoce, calculándose que en los Estados Unidos de Norteamérica se presentan de 4.5 a 12 casos por millón de habitantes por año.<sup>1</sup>

La asociación de EGP con anemia hemolítica no es frecuente. En una serie de 20 pacientes con EGP, hubo siete con anemia hemolítica microangiopática.<sup>2</sup> La asociación de EGP a una anemia hemolítica con signo de Coombs positivo es extraordinariamente rara, y más todavía la combinación de lo anterior con púrpura trombocitopénica idiopática, que hasta ahora sólo parece haber sido

comunicada en dos casos.

Se presenta aquí un caso de esta rara asociación, en quien se encontró además deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA), situación que al parecer no ha sido descrita previamente.

### Descripción del caso

Mujer de 54 años, con el antecedente de que dos hermanas fallecieron de anemia, de etiología no precisa. El padecimiento por el cual acudió al hospital comenzó siete años antes de su ingreso, con fenómeno de Raynaud, disminución progresiva de la elasticidad de la piel de las manos y de la cara, edema duro no doloroso en los dedos de la mano y poliartralgias, no flogóticas ni migratorias, de grandes articulaciones. Cinco años antes de su ingreso padeció púrpura de evolución autolimitada, por lo que fue transfundida en dos ocasiones. Un año antes del ingreso comenzó con tos en accesos de predominio nocturno, con expectoración mucosa escasa. En el curso de los seis últimos meses, se añadió disnea evolutiva de los grandes a los mínimos esfuerzos, motivo por el cual acudió al Instituto Nacional de la Nutrición donde fue internada. La paciente no había recibido tratamiento médico antes de su llegada al hospital.

Luis T. Córdova. Residente clínico del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Jorge Ocaranza. Instituto Nacional de la Nutrición.

Al ingreso se encontró paciente en muy mal estado general, con presión arterial de 110/60, frecuencia cardíaca de 110/min y frecuencia respiratoria de 24/min. Había epistaxis, palidez generalizada, facies típica de esclerodermia, con amplitud bucal máxima de 4.0 cm en su diámetro horizontal y de 3.5 cm en el vertical. Síndrome de condensación pulmonar izquierdo, soplo mesocárdico de Still, ascitis en escasa cantidad y esplenomegalia. En las extremidades superiores existía esclerodactilia con fenómeno de Raynaud y mano izquierda "en garra". En las extremidades inferiores había edema duro en el tercio distal de ambas piernas, con piel color ocre.

De los exámenes de laboratorio practicados fueron normales o negativos: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, electrolitos séricos, FDR, factor reumatoide, células L.E., anticuerpos antinucleares, pruebas de funcionamiento hepático y determinación de vitamina B12 y folatos en el suero sanguíneo.

En la orina se observó hemoglobinuria, leucocituria y eritrocituria en regular cantidad. La determinación

de inmunoglobulinas mostró ausencia de IgA; la fracción 3 del complemento era menor de 20. Se encontró Coombs directo positivo; en la médula ósea había moderada reacción normoblástica. La serie blanca y los megacariocitos eran normales. El hierro sérico se hallaba por abajo de los valores normales; no se buscaron anticuerpos a plaquetas ni leucoaglutininas. La evolución hematológica se encuentra en el cuadro 1.

La radiografía de tórax (fig. 1) reveló derrame pleural basal y bilateral, cardiomegalia global G1, desenrollamiento aórtico y fibrosis pulmonar. En la serie gastroduodenal (fig. 2) se demostró esófago dilatado, sin peristalsis, pequeña hernia hiatal y alteraciones motoras mínimas en intestino delgado. La radiografía de manos señalaba descalcificación importante, disminución de espacios interarticulares y deformación de mano izquierda (fig. 3). En la manometría esofágica se demostró ausencia de motilidad esofágica y atonía del cardias.

La paciente se deterioró rápidamente pese al tratamiento de sostén y a los once días inició un cuadro



Fig. 1. Esclerodermia general progresiva. Radiografía de tórax.



Fig. 2. Esclerodermia general progresiva. Anormalidades en el esófago.

bronconeumónico. Aumentó considerablemente el derrame pleural, el cual no pudo ser puncionado debido a la plaquetopenia. Además presentó anemia hemolítica Coombs positiva y a los nueve días del comienzo del cuadro bronconeumónico, falleció por insuficiencia respiratoria.

En el estudio necrópsico llamó la atención la facies típica de la esclerodermia y la presencia de petequias y equimosis. En la cavidad peritoneal había líquido citrino en cantidad de 200 ml. El corazón pesó 340

g. Por microscopía se le encontró fibrosis intersticial leve. En los pulmones había congestión, fibrosis intersticial y focos bronconeumónicos. La mucosa del esófago, en su lámina propia, mostraba extensas bandas de tejido conjuntivo e infiltrado mononuclear, con atrofia del músculo liso, el que estaba reemplazado por tejido fibroso. En la piel había esclerodermia intensa de la epidermis. No se encontró evidencia de coagulación intravascular diseminada ni de púrpura trombótica trombocitopénica.

Cuadro 1. Evolución hematológica del caso.

| Fecha | Transfusión (cc) | Hemoglobina (g) | Hematocrito (%) | Leucocitos por mm <sup>3</sup> | Ret. (%) | Plaquetas por mm <sup>3</sup> | Linf. (%) | Neutros (%) | T.P.             | T.P.T. |
|-------|------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------|----------|-------------------------------|-----------|-------------|------------------|--------|
| 13-VI | 500              | 4.2             | 18              | 4 000                          |          |                               |           |             | 18.4"            | 50.2"  |
| 14-VI | 500              | 3.4             | 12              | 1 200                          | 5.0      | 16 000                        | 32        | 54          |                  |        |
| 15-VI | 500              | 12.1            | 40              | 3 850                          |          |                               |           |             |                  |        |
| 18-VI |                  | 12.2            | 38              | 3 800                          | 2.6      | Dism. <sup>1++</sup>          | 54        | 38          |                  |        |
| 21-VI |                  | 13.1            | 41              | 5 000                          | 6.8      |                               | 13        | 72          |                  |        |
| 25-VI |                  | 13.1            | 41              | 5 100                          | 12.4     | Dism. <sup>+</sup>            | 10        | 81          | Plasma icterico* |        |
| 26-VI |                  | 10.0            | 39              | 37 400                         |          |                               |           |             | Plasma icterico* |        |
| 27-VI |                  | 10.7            | 37              | 15 460                         |          | Dism. <sup>++</sup>           | 10        | 62          |                  |        |
| 28-VI |                  | 10.8            | 35              | 6 500                          |          | 40 000                        |           |             | 18.0"            | 56.4"  |
| 1-VII | 1000             | 7.3             | 30              | 7 700                          |          | 34 000                        |           |             | 22.3"            | 58.4"  |

\* Con bilirrubina indirecta elevada y bilirrubina directa normal.

T.P.: Tiempo de protrombina.

T.P.: Tiempo de protrombina.

Ret.: Reticulocitos.

Linf.: Linfocitos.

Neutros: Granulocitos neutrófilos.

## Cómentarios

Se trata de un caso típico de esclerodermia, cuya manifestación inicial, siete años antes de su ingreso, fue el fenómeno de Raynaud, mismo que cons-

tituye la manifestación inicial de la esclerosis general progresiva en 47.6 por ciento de los casos.

Otras manifestaciones de EGP observadas en el presente caso y su frecuencia se presentan en el cuadro 2, comparadas con la serie de Tuffanelli.

Cuadro 2. Manifestaciones de la esclerosis general progresiva.

|                                                | Caso informado | Frecuencia en EGP |
|------------------------------------------------|----------------|-------------------|
| Cambios cutáneos (edema, esclerosis y atrofia) | Si             | 62.0              |
| Hiperpigmentación                              | Si             | 30.5              |
| Ulceraciones en la piel                        | Si             | 34.5              |
| Calcinosis*                                    | No             | 9.0               |
| Telangiectasias                                | No             | 13.8              |
| Artralgias                                     | Si             | 11.8              |
| Deformidad articular                           | Si             | 45.9              |
| Fibrosis pulmonar                              | Si             | 24.7              |
| Fibrosis miocárdica                            | Si             | 9.0               |
| Compromiso de tubo digestivo                   | Si             | 70.0              |

\* Descrita por vez primera en asociación a esclerodermia por Thieberge, G. y Wissenbach, R. J.<sup>11</sup>



Fig. 3. Esclerosis general progresiva. Lesiones óseas y articulares.

El motivo de esta comunicación son los interesantes hallazgos hematológicos (cuadro 1). En la revisión clásica de Tuffanelli.<sup>4</sup> Se encuentran, entre 727 casos, 50 con "anemia inexplicable", la que era generalmente microcítica hipocrómica. Estudios llevados a cabo por Westermann<sup>6</sup> en 160 pacientes con EGP, revelaron que 29 por ciento exhibían anemia, frecuente en los estadios avanzados del padecimiento, como complicación por enfermedad renal o mala absorción intestinal. En el presente caso, la anemia no puede ser explicada por ninguna de ambas posibilidades.

En un momento de la evolución, la paciente mostró pancitopenia, que coincidió con anemia grave, sin exposición previa a tóxicos medulares, de la que se recuperó espontáneamente después de corregirla mediante transfusiones sanguíneas. En vista de que la EGP no ha sido informada como causa de pancitopenia, es probable que esta se hubiese debido a falla medular secundaria a anemia profunda, lo que explicaría el hecho de que al transfundir a la paciente se elevara la cifra de leucocitos, los que inclusive llegaron a 37 400/mm<sup>3</sup>. Hubiera resultado de interés la determinación de anticuerpos a plaquetas y de leucoaglutininas para dilucidar la etiología de esta pancitopenia transitoria, pero esas determinaciones no se llevaron al cabo.

En 1973, Salyer<sup>2</sup> encontró anemia microangiopática hemolítica, en 7 de 20 pacientes con EGP, caracterizada por eritrocitos deformados y fragmentados, que se supone es causada por daño al contacto intravascular, inducido por depósitos de fibrina.

Se han descrito casos de esclerodermia y anemia hemolítica autoinmune<sup>7,8</sup> e inclusive se habla de que el tratamiento con corticosteroides y azatioprina ha tenido éxito.<sup>9</sup>

La asociación de EGP, anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica es excepcional, habiéndosele descrito previamente en dos casos,<sup>3</sup> uno de los cuales desarrolló primero trombocitopenia y nueve años más tarde, anemia hemolítica Coombs positiva.

En el presente caso se encontró deficiencia selectiva de IgA, que se ha informado asociada a tiroiditis,<sup>10</sup> y en la revisión hecha por Ammann,<sup>11</sup> a púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis y síndrome de Sjögren. Otros autores han observado deficiencia selectiva de IgA en diversas enfermedades de la colágena.<sup>15,16</sup> Ziegler<sup>12</sup> asocia la deficiencia selectiva de IgA a enfermedades pulmonares intercurrentes, mientras que Goldberg<sup>13</sup> no pudo constatar este hecho al estudiar una familia con deficiencia de IgA. Para explicar la deficiencia de IgA, se ha sugerido un mecanismo genético autosómico recesivo,<sup>14</sup> sin que esto haya sido aceptado hasta ahora.

En el caso aquí presentado no había antecedentes de infecciones pulmonares repetitivas y no fue posible estudiar a la familia para determinar si

existía o no deficiencia de IgA. En ella no había historia familiar de colagenopatía o de infecciones pulmonares repetidas. También se ha informado deficiencia de IgA, en forma casual, en uno de cada 700 individuos, sin relacionarla a patología específica, por lo que este hallazgo pudiera constituir una coincidencia, ya que hasta el momento no se ha informado asociado a la EGP.

Individuos con deficiencia de IgA que no son transfundidos pueden desarrollar anticuerpos a IgA y en transfusiones posteriores, cuadros de anafilaxia.

El mecanismo por medio del cual se encontraron, en este caso, alteraciones inmunohematológicas y deficiencia selectiva de IgA, en asociación con esclerodermia, no está claro. Resulta interesante señalar que Wells<sup>17</sup> encontró anticuerpos a colágena en 16 de 36 pacientes con deficiencia selectiva de IgA.

Es probable que si se realizara en forma rutinaria la prueba de Coombs, cuantificación plaquetaria y de inmunoglobulinas a los pacientes con EGP, la asociación aquí descrita no resultaría tan rara y pudiera constituir otra manifestación inmunológica de la EGP.

La sobrevida de la paciente fue de 7 años, lo que correlaciona con lo observado en la literatura, ya que el pronóstico peor lo tienen los enfermos con compromiso renal, cardiovascular o pulmonar.<sup>18</sup>

## REFERENCIAS

1. Arthritis Foundation: *Primer on the rheumatic diseases. Systemic sclerosis*. JAMA 224:49, 1973.
2. Salyer, W. R.; Salyer, D. C. y Heptinstall, R. H.: *Scleroderma and microangiopathic hemolytic anemia*. Ann. Intern. Med. 78:895, 1973.
3. Kevin, J. L.; Yun-Fei, H. y Sheets, R. F.: *Scleroderma associated with thrombocytopenia and Coombs positive hemolytic anemia*. Amer. J. Med. 51:815, 1971.
4. Tuffanelli, D. F. y Winkelmann, R. K.: *Systemic sclerosis; a clinical study of 727 cases*. Arch. Derm. 84:359, 1961.
5. Thibierge, G. y Weissenbach, R. J.: *Concrétions calcaires souscutanées et sclérodémie*. Ann. Derm. Syph. 42:129, 1911.
6. Westermann, M. P.; Martínez, R. C.; Medsger, T. A.; Totten, R. S. y Rodnan, G. P.: *Anemia and scleroderma*. Arch. Intern. Med. 122:39, 1968.
7. Jacobsen, B. B.; Pedersen, M. y Herting, S. E.: *Generalized scleroderma. Report on a case associated with acute nephropathy, haemolytic anemia and malignant ovarian tumour*. Acta Med. Scand. 192:107, 1972.
8. Emdenberg, H. y Wintrobe, M. M.: *Scleroderma with symptomatic hemolytic anemia: a case report*. Ann. Intern. Med. 43:201, 1955.
9. Rosenthal, D. S. y Sack, R.: *Autoimmune hemolytic anemia in scleroderma*. JAMA 216:2011, 1971.
10. Kornstad, L. y Nordhagen, R.: *Immunodeficiency and autoimmunity selective IgA deficiency in thyroid autoimmunity*. Int. Arch. Allergy, 47:324, 1974.
11. Ammann, A. J. y Hong, R.: *Selective IgA deficiency; presentation of 30 cases and a review of the literature*. Medicine 60:223, 1971.
12. Ziegler, J.; Penny, R. y O'Gorman, D.: *The clinical*

- significance of selective IgA deficiency. Aust. N.Z.J. Med. 3:565, 1973.
13. Goldberg, L. S.; Bennett, E. V. y Fudenberg, H. H.: Selective absence of IgA; a family study. Lab. Clin. Med. 72:204, 1968.
  14. Logheem, E.: Familial occurrence of isolated IgA deficiency associated with antibodies to IgA. Eur. J. Immunol. 4:57, 1974.
  15. Cassidy, J. T.; Burt, A.; Petty, R. y Sullivan, D.: Selective IgA deficiency in connective tissue diseases. JAMA 280:275, 1968.
  16. Claman, H. N.; Merrill, D. A.; Peakman, D. y Robinson, A.: Isolated severe gamma A deficiency, immunoglobulin levels, clinical disorders, and chromosome studies. J. Lab. Clin. Med. 75:307, 1970.
  17. Wells, J. V.; Michaeli, D. y Fudenberg, H. H.: Antibodies to human collagen in subjects with selective IgA deficiency. Clin. Exp. Immunol. 13:203, 1973.
  18. Medsger, T. T.; Masi, A. T.; Rodnan, G. P.; Benedek, T. G. y Robinson, H.: Survival with systemic sclerosis, a life table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. Ann. Intern. Med. 75:369, 1971.