

BRITIS MEDICAL INFORMATION SERVICE. — 3, HANOVER STREET
LONDON, W. 1

TRANSFUSION DE SANGRE EN LA HEMOGLOBINURIA NOCTURNA

(Blood Transfusion in Nocturnal Haemoglobinuria).

Por J. V. Dacie & D. Firth, **British Medical Journal**, 1, 626-628, 22-5-43.

La anemia hemolítica crónica con hemoglobinuria nocturna (enfermedad de Marchiafava-Micheli o "hemoglobinuria nocturna") es un tipo poco común de anemia hemolítica para el que no existe tratamiento específico y que, aunque variable en causa y gravedad, tiene finalmente resultados fatales. De las observaciones de Ham (1939), que dio cuenta de remisiones después de transfusión a pesar de una grave reacción hemolítica inicial, parecía posible que la transfusión de sangre pudiera tener un efecto inhibitorio sobre la hemolisis, debido quizás a la presencia de una sustancia antihemolítica de ocurrencia natural en la sangre transfundida (Josephs, 1938). Los presentes autores, un Patólogo del Servicio Médico de Urgencia y el Jefe Médico del **King's College Hospital** de Londres, respectivamente, refieren los resultados de un experimento llevado a cabo para determinar si este efecto inhibitorio hipotético pudiera resultar una base para una línea eficaz de tratamiento.

El sujeto del experimento, una mujer de 38 años, que había padecido anemia y decoloración anormal de la orina excretada por la mañana temprano desde Noviembre de 1940, ingresó en el hospital con ictericia el 1º de Julio de 1942. Quedó confirmado el diagnóstico clínico previo de hemoglobinuria nocturna mediante pruebas serológicas que revelaron (i) que cierta proporción de los glóbulos de la paciente quedaban lisados *in vitro* al cabo de 1 hora de incubación a 37º C. en suero fresco autógeno o en suero de sujetos normales del mismo grupo; (ii) que la lisis era sensible a los cambios en el pH, y que se aumentaba mediante la adición de suero de cobaya fresco del cual habían sido absorbidas todas las heterolisinas anti-humanas; (iii) que los glóbulos de la paciente no eran lisados por el suero de cobaya en ausencia de suero humano; y (iv) que los glóbulos normales no eran lisados por el suero de la paciente en ningunas condiciones.

Al cabo de 3 semanas de observación, por consiguiente, se administraron intravenosamente, en el espacio de 12 días, dos litros de suero humano filtrado, conservado durante 6 semanas. Después de la administración de

cada frasco de suero tuvo lugar fuerte hemoglobinemia y hemoglobinuria seguido de un período sin ellas, interrumpido solamente por la administración de otro frasco. La orina permaneció clara durante 10 días después de administrar el último frasco de suero el 1º de septiembre, pero investigaciones de laboratorio no revelaron cambios significativos en la hemoglobina o en el número de eritrocitos por mm.³ y una prueba standard *in vitro* no demostró alteración en la sensibilidad de los glóbulos de la paciente a la hemólisis por su propio suero. No se obtuvieron, pues, pruebas en apoyo de la hipótesis de que faltase un factor antihemolítico. El 11 de Septiembre se administraron a la paciente 500 cm.³ de una suspensión globular concentrada de sangre del grupo O con citrato-glucosa, en el espacio de 90 minutos. Antes de que la transfusión se hubiese terminado por completo, empezaron a sentirse síntomas de reacción hemolítica. Dichos síntomas se fueron agudizando durante la siguiente noche, pero pasaron en el espacio de 24 horas y hacia el 15 de septiembre, las muestras de orina excretada eran claras. El período de remisión que siguió duró 6 semanas. Las investigaciones de laboratorio demostraron que durante el episodio hemolítico, más de la mitad de los propios eritrocitos de la paciente quedaron destruidos mientras que la supervivencia de la sangre transfundida no fue alterada. El aumento final en el número de glóbulos, que coincidió con la remisión de la hemoglobinuria, fue debido a la buena supervivencia de los glóbulos transfundidos, ya que los propios glóbulos de la paciente no aumentaron sobre el nivel anterior a la transfusión.

Los autores concluyen que estas observaciones vienen en apoyo de la hipótesis de que la base de esta extraña enfermedad es una anomalía indefinida en los eritrocitos del paciente que hace que se hemolisen en presencia de suero humano, tanto *in vivo* como *in vitro* (véase Ham & Dingle, 1939). La posibilidad de que los eritrocitos del paciente fueran sensibilizados por la presencia de un cuerpo inmune u otro agente hemolítico parecería ser denegada por la supervivencia inalterada de los glóbulos normales transfundidos.

ANEMIA HEMOLITICA FAMILIAR (ICTERICIA ACOLURICA) CON REFERENCIA ESPECIAL A LOS CAMBIOS EN LA FRAGILIDAD PRODUCIDOS POR ESPLENECTOMIA

(Familial Haemolytic Anaemia (Acholuric Jaundice), with Particular Reference to Changes in Fragility Produced by Splenectomy).

Por J. V. Dacie, *Quarterly Journal of Medicine*, 12, 101-118, abril, 1943.

La naturaleza de la anemia hemolítica familiar, o ictericia acolúrica, como se la llama a veces, sigue siendo oscura, pero es de esperar que el empleo creciente de métodos exactos de investigación, tales como los que han sido aplicados en los 24 casos comunicados por el autor de este trabajo, ayude a resolver el problema.

He aquí los criterios que al autor acepta para el diagnóstico:

"Una anemia de tipo hemolítico con aumento en la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemólisis mediante solución salina hipotónica, esferocitosis, y tendencia anormal de la sangre a lisarse *in vitro* al ser incubada a 37º C., y esplenomegalia en la cual constituye el rasgo más notable la repleción de sangre. Una historia de anemia recurrente o ictericia durante un período de años, y una historia familiar positiva, se han tomado como datos confirmativos aunque no esenciales para el diagnóstico".

La técnica para determinar la fragilidad fue ideada por Creed (1938) y

modificada por Dacie & Vaughan (1938). En pocas palabras, consiste en preparar una serie de tubos conteniendo diluciones progresivas de cloruro de sodio, difiriendo una de otra en 0.02%. Se añade sangre a cada tubo y se determina colorimétricamente el grado de hemolisis producida. Los resultados se marcan gráficamente. La curva normal es empinada y lisa, comenzando la hemolisis alrededor de 0.5% ClNa y completándose alrededor de 0.36%. Se vieron curvas de este tipo en 5 de 24 casos estudiados. En doce casos se obtuvo una curva "prolongada". Se trata de una curva que sigue estrechamente a la normal en la serie de diluciones más bajas, pero que se prolonga por encima de 0.5%. Ciertas hemolisis pueden descubrirse hasta alrededor de 0.7% ClNa. Un tercer tipo de curva visto en 6 casos, se llama de tipo "diagonal". Esta curva es casi una línea recta, descendiendo suavemente desde alrededor de 0.7% a 0.4%; en ningún punto se aproxima a la curva normal y ofrece un gan contraste con ella.

La esplenectomía se llevó a cabo en 12 casos, 7 de los cuales tenían curvas "prolongadas" antes de la operación; al cabo de 24 horas se observó un ligero aumento en la fragilidad media, pero más tarde ésta descendió a lo normal y al décimo día de la operación las curvas eran casi normales de forma. Dos casos en los que hubo curvas "diagonales" antes de la esplenectomía presentaron una disminución de la fragilidad después de aquélla, pero las curvas, aunque alteradas, no se volvieron absolutamente normales.

El pasajero aumento post-operatorio en la fragilidad pudiera muy bien ser dedebido a los efectos del anestésico. La disminución ulterior pudiera haber sido debida bien a la extirpación de un órgano con fragilidad eritrocítica aumentada, o a la producción por la medula ósea de un tipo de eritrocito más resistente como resultado del índice de hemolisis disminuido después de la esplenectomía.

Histológicamente, los brazos extirpados mostraron todos los rasgos bien conocidos de esta enfermedad: distensión de la pulpa con eritrocitos, pequeños senos con núcleos endoteliales a veces sobresaliendo dentro de la luz, ausencia de eritrofagocitosis evidente y de hiperplasia de las células reticulares, presencia de cantidades inusitadas de pigmento conteniendo hierro y nódulos fibrosideróticos.

Se llevaron a cabo algunos experimentos con el fin de hallar la causa de la replección. En algunos de estos bazos así como en algunos controles normales se hicieron perfusiones a 100 mm. Hg de presión, primero con solución salina y luego con suspensiones de eritrocitos de ave fácilmente identificables. Los experimentos demostraron que estas células no hallaron obstrucción en su paso a través de las vías directas entre capilares y senos. No obstante, es más difícil liberar a los bazos anormales de eritrocitos mediante perfusión con solución salina, que eliminar los glóbulos de los órganos normales.

La esferocitosis, término que indica la presencia de eritrocitos más pequeños en diámetro pero de espesor anormal, es un rasgo constante de esta enfermedad. No ha quedado aún decidido si ésto representa un trastorno primario de eritropoyesis o si es la consecuencia de la presencia de un agente o mecanismo hemolítico anormal. El autor se inclina hacia la primera opinión después de discutir las diversas hipótesis apuntadas por muchos otros autores.