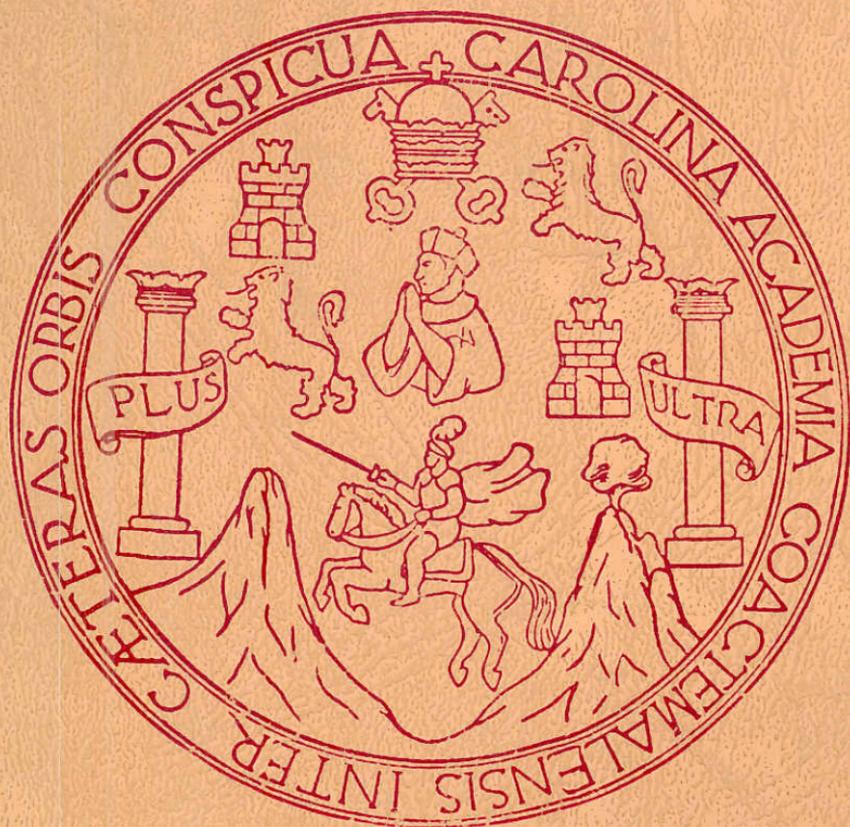


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUN



RICARDO CALZADA MEDICANO

PLAN DE TESIS

1. INTRODUCCION

PARTE I

2. OBJETIVOS

MATERIAL Y METODOS

GENERALIDADES

ETIOLOGIA

PATOGENESIS

CUADRO CLINICO Y DE LABORATORIO

TRATAMIENTO

PARTE II

HIPOTESIS

MATERIAL Y METODOS

ANALISIS DE RESULTADOS

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

Anemia es un hallazgo con el cual el Médico frecuentemente se enfrenta en su práctica clínica diaria .

El presente trabajo se refiere a una forma poco común de anemia, que por su relativa " rareza " , puede ser en ocasiones pasada por alto, no solo en su apreciación como entidad diferente a los tipos usuales de anemia, sino lo que es más importante en el aspecto de investigar la posibilidad de causas subyacentes .-

En este sentido , el presente trabajo intenta formar una idea de la entidad patológica en sus distintos aspectos, así como poner en manifiesto , en relieve, la importancia de determinar hasta donde sea posible la participación de otros factores o enfermedades en la etiología de esta entidad .

Para esto nos hemos valido de una breve revisión bibliográfica, aunada a una revisión de las características más importantes de los casos diagnosticados en el Hospital Roosevelt y al mismo tiempo una pequeña investigación prospectiva relacionada al aspecto etiopatogénico .-

R.C.M.

P A R T E I

ANALISIS RETROSPECTIVO

Y

REVISION BIBLIOGRAFICA

O B J E T I V O S

1. Efectuar una recopilación de los casos de Anemia Hemolítica Autoinmune, registrados en la UNIDAD de Hematología del departamento de Medicina Interna del HOSPITAL ROOSEVELT ;
2. Analizar y tabular los distintos datos relacionados con la enfermedad en su presentación clínica, hallazgos de laboratorio y tratamiento ;
3. Establecer una comparación entre resultados obtenidos y otras series de pacientes reportados ;
4. Efectuar una corta revisión bibliográfica de algunos aspectos de la enfermedad como son : etiología , patogenia, aspectos clínicos y de laboratorio, del diagnóstico y tratamiento ;
5. En cuanto análisis prospectivo, determinar si existe alguna otra evidencia de fenómeno autoinmunitario que no esté envuelto en la patogénesis de la Hemólisis . (ver segunda parte del trabajo) .

MATERIAL Y METODOS

U M A N O :

Personal de las Unidades de Reumatología y Hematología del Hospital Roosevelt, especialmente de los Doctores Abraham García Kutzbach y Jaime Cohen, Asesor y Revisor, respectivamente, de esta Tesis, personal del laboratorio de Inmunología, del Centro de enfermedades Reumáticas a cargo del Doctor Armando Cáceres ;

Pacientes de la UNIDAD DE HEMATOLOGIA, con diagnóstico de AHAI .

ESTUDIO :

Registros

Muestras de sangre de los pacientes de la Unidad de Hematología , con diagnóstico de ~~Anemia Hemolítica~~ Anemia Hemolítica Autoinmune .

M E T O D O S :

Para realizar el estudio retrospectivo se procedió a localizar a los pacientes, basándose en dos fuentes :

1. *Libros de consulta externa de la unidad de Hematología ;*

.../

2. Libros de archivo de clasificación de enfermedades (Código internacional de la OMS) , proporcionados por la sección de archivo (es de hacer notar que no todos los casos registrados en el Hospital Roosevelt se encuentran codificados, ya que los últimos años no se encuentran codificados).

Luego se procedió a revisar cada una de las papeletas obteniendo los datos que a continuación se listan :

- * EDAD
- * SEXO
- * MOTIVO DE CONSULTA
- * ANTECEDENTES , ESPECIALMENTE DE PROBLEMAS HEMATOLOGICOS, DISCRASIAS SANGUINEAS, EXPOSICION A DROGAS , ENFERMEDADES AUTOINMUNES NEOPLASIAS O ENFERMEDADES HEREDITARIAS .
- * SINTOMAS DE PRESENTACION
- * SIGNOS, ESPECIALMENTE AQUELLOS QUE SUGIERIERON TRANSORNOS DEL TEJIDO COELECTIVO (ENFERMEDADES AUTOINMUNES) , PRINCIPALMENTE LUPUS ERITEMATOSO .

DATOS DE LABORATORIO :

HB-HT
Recuento de Leucocitos
Eritrosedimentación (A SU INGRESO)
Conteo de Reticulocitos
Frote periférico
Médula Osea

OTROS DATOS DE LABORATORIO

Células LE
Factor Reumáticoideo
Proteínas Creativa (Que fueron tomados en consideración si hubiesen sido efectuados
Complemento y su resultado constara entre los
VDRL cardioplipina

* Título de Antiestreptolisina ASO
Electroforésis de proteínas séricas
Determinación de proteínas séricas y relación A/G
Determinación de actividad de glucosa 6 fosfato des-
hidrogenasa .
Aglutinas en frío

* En relación a métodos de diseño y análisis de la in-
vestigación prospectiva , son descritos en la segun-
da parte del presente trabajo

(Datos del registro
médico correspondien-
te)

GENERALIDADES

El descubrimiento por Coombs, Mourant y Race en 1945 que anticuerpos sobre la membrana de eritrocitos sensibilizados podrían ser detectados por aglutinación con antiglobulina humana en suero, proporcionó una prueba para el estudio de pacientes con Anemia Hemolítica adquirida .

Si bien puede acreditarse a Hayem en 1868, la primera descripción de una Anemia Hemolítica adquirida y su diferenciación de la ictericia asociada con enfermedades hepáticas, no fue sino por medio de la prueba directa de Coombs, que se pudo caracterizar esta entidad clínica .

Estudios posteriores demostraron que la Anemia Hemolítica , adquirida, era en realidad un grupo heterogéneo de desórdenes , en el cual el paciente desarrolla anticuerpos detectables por la reacción de antiglobulina , que reaccionan con los antígenos de superficie de sus propios eritrocitos, por lo cual se les denominó AUTOINMUNES .

Antígenos Eritrocitarios :

Los tejidos de cada individuo de una especie , poseen una composición única de antígenos, que le confieren su individualidad

En la membrana del eritrocito se encuentran muchos antígenos de grupo sanguíneo .

Su especificidad inmunológica proviene de pequeñas diferencias en su composición química .

Estos antígenos se heredan según leyes Mendelianas y dependiendo los grupos genes, que los regulen, se clasifican en sistemas. Los más importantes son el sistema ABO, Rh. Lewis MNSS., Kell - Sutter, Duffy, Kidd y otros .

Afortunadamente , la complejidad antigénica de los eritrocitos humanos es menor que los demás tejidos, permitiendo, prácticamente , la posibilidad de transfundir los eritrocitos sin necesidad de utilizar terapia inmuno-Supresora .

Anticuerpos Eritrocitarios :

2 Clases :

- Anticuerpos IgM (completos)
- Anticuerpos IgG (incompletos o bloqueantes)

Quando los eritrocitos se suspenden en solución salina, sus cargas negativas los repelen , manteniéndolos separados, Los anticuerpos IgM, moléculas grandes, pueden salvar este espacio entre distintas células, las aglutinan . (aglutinación completa) .

Los anticuerpos IgG, son moléculas mucho más pequeñas que los IgM y por su tamaño no alcanzan a cubrir el espacio que separa a los eritrocitos . Por lo tanto recubren , pero no aglutinan , los eritrocitos en solución salina (aglutinación incompleta) .

Pero al ocupar los puntos de combinación, bloquean la aglutinación por los anticuerpos IgM .

Los anticuerpos que se producen en las Anemias Hemolíticas -- Autoinmunes pueden dividirse en 2 tipos :

- Anticuerpos en frío (Cold Antibodies)
- Anticuerpos en caliente (Warm Antibodies)

La diferenciación, se basa en la temperatura, óptima, a la cual desarrollan su acción hemolítica, (ver tabla # 1) .

En el primer caso a temperatura debajo de 37° C. (óptimo 4°C) y el segundo caso a temperatura corporal .

La presencia de anticuerpos en frío dá origen a dos síndromes

- Enfermedad de Hemaglutininas frías
- Hemoglobinuria paroxística por frío.

El segundo tipo de anticuerpo dá origen a la Anemia Hemolítica Autoinmune en caliente .

Los tres síndromes pueden desarrollarse sin causa obvia (casos idiopáticos) o acompañarse de enfermedades sistémicas .

En los casos secundarios) en la tabla # 2 , se pueden observar algunas de las enfermedades que se asocian con Anemias Hemolíticas .

T A B L A # 1

CARACTERISTICAS DE LOS AUTOANTICUERPOS REACTIVOS FRIOS Y CALIENTES CONTRA ERITROCITOS (EXCEPTUANDO ANTICUERPOS DE DONATH - LANDSTEINER) .

CARACTERISTICAS	ANTICUERPOS EN FRIO	- CALIENTES
General especificidad de especie .	NO	SI
Ocurren naturalmente	SI	NO
<u>Fisicoquímicas</u>		
Globulina Inme Sérica	SI	SI
Clase de Inmunoglobulina	IgM	IgG
Constante de Sedimentación	19-S	7-S
Peso Molecular	890.000	140.000
Composición de cadena ligera	Monotípica K	Mezcla de K. & L
Polimerización	Pentámero	Monómero
Electroforesis Sérica	Pico Anormal δ y β	Amplio Pico δ
<u>Características Serológicas</u>		
Tipo de Anticuerpo	Completo	Incompleto
Autohemaglutinación	SI	Raro
Auto Hemólisis	Común	Raro
Temperatura óptima	4 °C	37°C
Títulos de aglutinación	Altos 1.000	Bajos 1.000
Potenciación Acida	SI	Raro
Fijación de complemento	SI	No común
Pasaje placentario	NO	SI
Tipo de Hemolisis en vivo	Circulatoria y Héptico	Esplénica
Especificidad	SI	No común anti Rh, Típico .
Test Antiglobulina	Positivo (completo)	Positivo (IgG)

T A B L A # 2

Incidencia relativa de diferentes tipos de ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNES, Series del Royal Postgraduate Medical School, Londres, Inglaterra (4) 1947 - 68

TIPO DE ENFERMEDAD	Nºpaciente	S E X O	
		masculino	femenino
AHAI en caliente			
<u>Idiopática</u>	111	46	65
<u>Asociada con drogas</u>	111	1	100
<u>Secundaria</u>			
<u>Asociada con linfomas</u>	37	14	23
M.E.S.	16	1	15
Otros posibles probables desórdenes autoinmunitarios	21	8	13
Infecciones o miscelaneos	13	9	1
Teratoma del ovario	1	0	1
TOTAL....	310	79	131

continuación tabla # 2

TIPO DE ENFERMEDAD	N°pacientes	SEXO	
		masculino	femenino
En frío idiopática, enfermedad de Hemaglutinas frías	38	15	22
<u>Secundarias</u>			
Asociadas (Neumonía atípica por micoplasma)	23	5	18
Mononucleosis infecciosa	2	1	1
Linfomas	7	3	4
H.P.E. (Hemoglobinuria Paroxística por frío)			
idiopática	8	7	1
secundarias	7	4	3
T O T A L	85	36	49

PRUEBA DE COOMBS.

En vista de la importancia de esta prueba para el diagnóstico de las Anemias Hemolíticas Autoinmunes, creo conveniente incluir una somera descripción de su elaboración e interpretación. Conejo o cabra, son inmunizados con suero humano o componentes del suero (Gamaglobulina o complemento)

El suero resultante, suero de conejo o cabra conteniendo anticuerpos antigamaglobulina y/o anticomplemento, es agregado a la muestra de sangre del paciente.

Cuando células sensibilizadas con anticuerpos incompletos o componentes de complemento sobre su membrana, son suspendidas en el antisuero proveniente de conejo, se produce aglutinación de las células por reacción de la gamaglobulina o complemento sobre la superficie del eritrocito (Reacción de COOMBS, directo positivo). ver dibujo 1.

Es necesario mencionar que existen mecanismos que pueden dar lugar a una reacción de antiglobulina, positiva, aparte de la reacción de anticuerpos contra antígenos en el glóbulo rojo. Se se listan a continuación.

Tabla N.3

CIRCUNSTANCIAS QUE DAN PRUEBA DE COOMBS POSITIVO

Formación genuína de auto-anticuerpos contra glóbulos rojos: AHAI.

- Resultado de formación de anticuerpos contra drogas (del tipo del observador inocente) Ej:

a) Penicilina

b) Stibophen, quinina, fenacetina

- Por alteraciones en la membrana del glóbulo

a) Antígeno T expuesto

b) Asociada a antígeno M o N débil

c) Acción directa de drogas Ej. Cefalotinas

d) Anemia megaglobásticas

- Debido a transferrina unida a reticulocitos reaccionando con antitransferrina en el suero antiglobulina.

- Mecanismo Desconocido

Reacción débil no son raras, usualmente solo complemento es detectado, talvez debida a absorción de complejos antígeno-anticuerpo.

TEST DE COOMBS DIRECTO

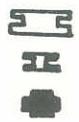
(dibujo N°. 1)

Suero Humano o globulinas séricas



Anticuerpos proteina humana.

(Antigamaglobulina, anticomplemento)

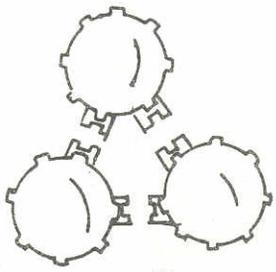


Anticuerpo IgM

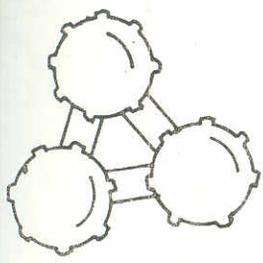
Anticuerpo IgG

Anticuerpo Antigama-
globulina humana.

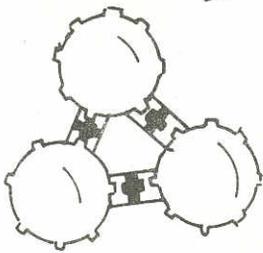
Globulos rojos
cubiertos con IgG
(anticuerpo incompleto)



Agglutinación con IgM
anticuerpos completos



AGLUTINACION



ETIOLOGIA

En cuando no se conocen todos los mecanismos operantes en la patogénesis de la AHA, existen datos aislados que orientan hacia el origen de la enfermedad. Dacie y Wolledege, sugieren varias posibilidades.

1.- Modificación de los antígenos de los glóbulos rojos.
Se ha sugerido que algunas sustancias como el 3-metil DOPA producen cambios sutiles en las determinantes antigénicas al momento de la formación de la superficie de los glóbulos rojos en desarrollo.

De hecho, el 10% de pacientes recibieron drogas de desarrollo prueba de COOMBS POSITIVO. Aunque las que desarrollan signo de Hemólisis con un porcentaje mucho menor.

2.- Desarrollo de anticuerpos de reacción cruzada
Aunque no se ha podido demostrar, algunos microorganismos como el micoplasma, (produce enfermedad con presencia de aglutinas), algunos virus pueden compartir algunas determinantes antígenos de la membrana del eritrocito y desencadenar una respuesta inmunológica.

Fallo en controlar la autoinmunización

La forma como se produce la pérdida de tolerancia hacia los propios antígenos, es un mecanismo no establecido.
Se ha sugerido que algunos de los antígenos hacia los cuales se presenta normalmente tolerancia, por emergencia de nuevas clonas clonales que controlan la producción de anticuerpos y que anormalmente deberían ser suprimidas, son reconocidos como extraños formando cantidades apreciables de anticuerpos.

Influencias Genéticas

En el hombre, la incidencia familiar de AHA, ha sido reportada. La cepa de ratones del tipo NZ HIBRIDO, que presentan la enfermedad con frecuencia anormalmente alta, además de proveer un modelo experimental, proporcionan soporte a la influencia genética.

Recientemente se ha notado asociación de algunos antígenos de histocompatibilidad con AHA, así como en otras enfermedades autoinmunes.

5. Papel de las Mutaciones Somáticas

La hipótesis que clonas de células elaboradas de anticuerpos contra glóbulo rojo puedan tener su origen en mutaciones somáticas (NEOPLASIAS) recibe apoyo de la no infrecuente incidencia de AHA, en enfermedades linfoproliferativas malignas . Otros autores han sugerido que la deficiencia inmunológica resulta en incapacidad de eliminar las clonas anormales neoplásticas .

6. Papel del timo

Este órgano , cuya importancia en fenómenos de inmunidad es reconocida, ha sido implicado en la etiología de la enfermedad, ya que en casos de AHA, producidos durante la infancia, respondían a la Timectomía, sin poder aplicar esto aún en adultos o niños mayores .

P A T O G E N E S I S

La destrucción de glóbulos rojos ocurre primordialmente en dos sitios :

A nivel de la circulación (Lisis intravascular)

Atrapamiento de los eritrocitos por el Sistema Retículo Endotelial (macrófagos-monocitos) principalmente en el bazo e hígado (Lisis Extra - vascular)

En el primero y menos común, puede ocurrir por diversas causas, como ciertas toxinas exógenas (Ej: venenos, toxinas de C. Welchii) , como resultado de excesivo trauma mecánico externo (Ej :. hemoglobinuria por marcha, prótesis cardíaca, depósito de Fibrina en la microcirculación) , y algunas veces mediada por el complemento (reacciones hemolíticas transfusionales , hemoglobinuria por frío y nocturnia paroxística) .

La mayor parte de lesiones al glóbulo son menos severas y necesitan para su detección y consiguiente atrapamiento y destrucción de los glóbulos, del sistema Retículo Endotelial.

Este tipo de destrucción es el que se lleva a cabo en la AHA, por lo cual será considerado en mayor detalle .

Papel del bazo en la destrucción celular :

A pesar que el hígado es más efectivo que en el bazo como destructor de células lesionadas (esto debido a que recibe más el 30 % del gasto cardíaco, mientras que el bazo recibe menos el 5%) , carece de esa fina sensibilidad, de " reconocimiento " de las células anormales que posee el bazo .

Además de esa sensibilidad aunamos el hecho que el exceso de trabajo produce hipertrofia del bazo llegando a alcanzar tasas de aclaramiento de glóbulos rojos similares a las del hígado, se comprende que tenga un papel preponderante en la Patogénesis de la hemólisis extravascular .

Todo esto debido a su notable circulación a través de la pulpa y a la eritrofagocitosis .

Eritrofagocitosis- Esferocitosis

Este es un mecanismo importante por medio del cual el sistema retículo entotelial, del cual es parte del bazo, participa en la destrucción de los glóbulos rojos, La células del sistema retículo entotelial aparentemente proliferan en respuesta de trabajo aumentada .

Dos aspectos a considerar en los mecanismos de destrucción :

1º Ataque a las células cubiertas con IgG. componentes del complemento por los monocitos macrofágos (ver dibujo # 2) Las células cubiertas con IgG, pueden atraer o interactuar con los macrofágos o monocitos , los cuales tienen receptores para la IGG, resultando en que todas las células o una porción puede ser ingerida. El resto del eritrocito cierra el defecto pero debido a la mayor pérdida de membrana que de contenido el eritrocito , debe asumir la forma de un esferocito .

En muy raras ocasiones en casos de hemólisis severa puede verse eritrofagocitosis, por monocitos, en la sangre periférica .

Generalmente la presencia de marcada esferocitosis se asocia con grados severos de hemólisis. La presencia del bazo no es esencial para que ocurra esferocitosis, sin embargo el cambio que se produce en la forma del eritrocito es el responsable del segundo mecanismo de destrucción de glóbulos anormales y que es determinado por las :

0 Características físicas en el eritrocito que limitan su habilidad para atravesar el sistema de filtrado del bazo. Deformación extrema del glóbulo rojo que se requiere para poder atravesar orificios de diámetro menor su propio tamaño como debe hacerlo en el filtro esplénico .

La forma discoide favorece su deformabilidad proveyendo exceso de 60 % a 70 % necesario para el contenido celular, los esferocitos resultantes del daño inicial son rígidos, su

deformabilidad está disminuida por disminución de su área de superficie y por lo tanto son atrapados y destruidos en los finos intersticios .

Papel del Complemento :

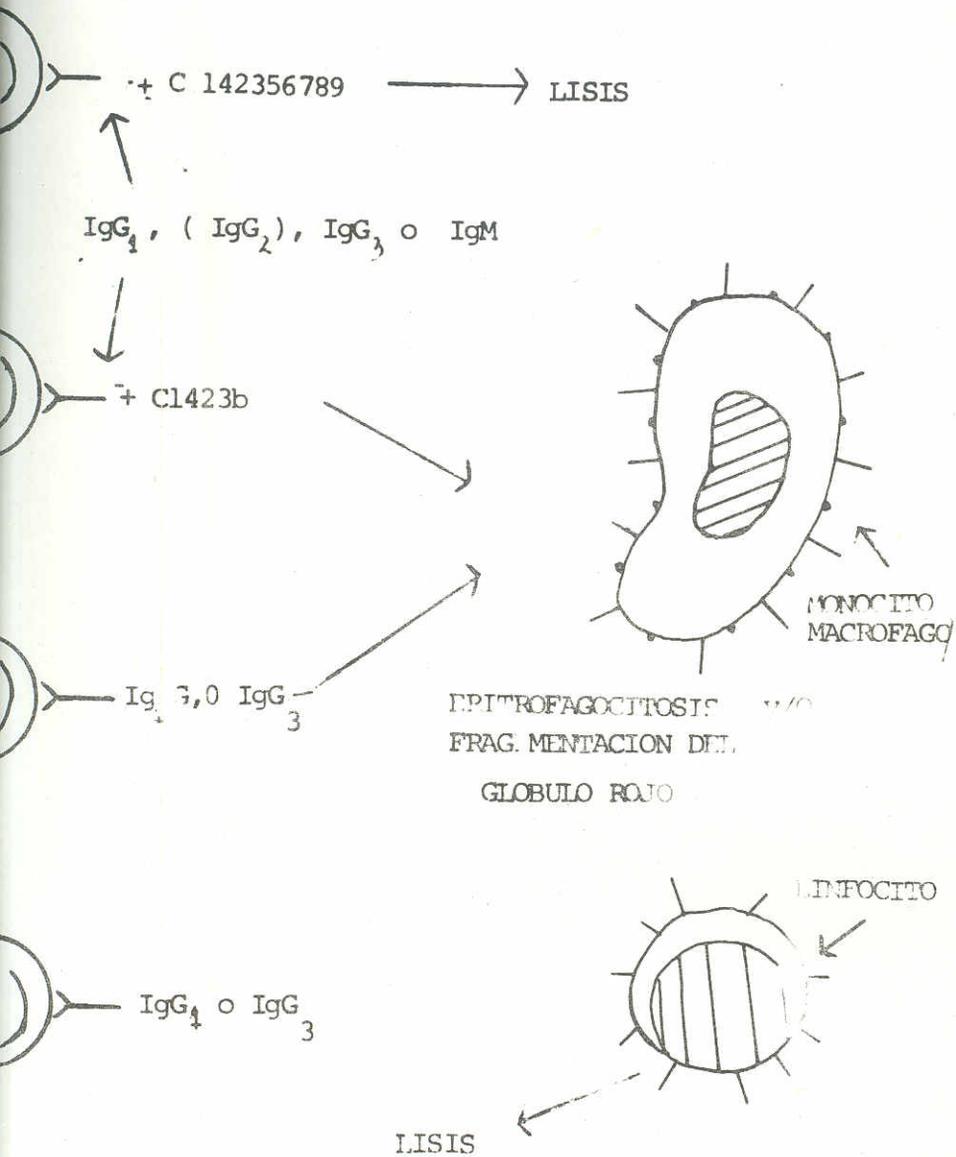
La lisis por complemento es una forma relativamente infrecuente de hemólisis en la AHA. Por razones desconocidas la secuencia del complemento falla en completarse sobre eritrocitos normales .

En embargo en los casos severos, juega un papel en la fase final de lisis , produciendo orificios en la membrana celular y permitiendo equilibrio iónico entre el interior y exterior de las células . Siendo la hemoglobina una molécula muy grande para salir por dichos orificios, atrae agua a las células por presión y lleva al edema de las células y a su ruptura .

Existe frecuentemente Anemia Hemolítica Autoinmune con Test de COMBS POSITIVO, usando suero anti - C. evidenciando que los eritrocitos pueden tener componentes del complemento sobre su superficie sin que eso necesariamente implique su destrucción . Incluso pueden tener vida media normal .

ALGUNOS MECANISMOS DE INMUNES DE DESTRUCCION DE
GLOBULOS ROJOS

- ANTICUERPO Ig.
- C3D Receptor
- IgG (F) Receptor



CUADRO CLINICO Y DE LABORATORIO

El cuadro clínico está denominado por los síntomas y signos de la Anemia por destrucción masiva de eritrocitos y en los casos secundarios, por las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad subyacente.

La extensión de los síntomas debido a la Anemia, depende de la rapidez de su inicio, edad del paciente y estado de su sistema cardiovascular.

En el cuadro 4 podemos apreciar la presentación de síntomas con frecuencia de la Anemia en una serie de 230 pacientes.

CUADRO 4

SINTOMAS PRESENTADOS EN 230 PACIENTES CON ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE

SINTOMAS	No.	%
Anemia	230	88
Leucocitosis	115	50
Disnea	21	9
Insuficiencia cardíaca	11	5
Edema	10	4
Fatiga	9	4
Angina	5	2
Confusión	4	2
Delirio	1	0.4
<u>HEMATOLISIS</u>		
ictericia	48	21
Urina oscura	6	3
Hemoglobinuria	3	1
<u>SINDROMES</u>		
Fiebre	85	37
Delirio	23	10
Malestar gastrointestinal		
náuseas	13	5
vómitos	12	6
Pérdida de peso	11	5
orexia	9	4
hepatitis	4	2

En la continuación en los cuadros 5 y 6 de los pacientes estudiados en el Hospital Roosevelt notamos la misma predominancia del motivo de consulta y síntomas de presentación.

C U A D R O 5

.- A.G.G.S	25 años	2 semanas	Malestar General
.- S.N.R	23 años	1 mes	Púrpura Equimosis
.- I.Y.G	13 años	22 días	Debilidad General
.- G.E.C.h	24 años	6 meses	Debilidad General
.- M'C.Q.C	10 meses	1 mes	Debilidad General
.- B.E.S'P	21 años	15 días	Malestar General postración
.- A.R.O	31 años	6 mese	Ictericia
.- B.G.G.R	25 años	4 meses	Ictericia

T O T A L.....8, 13. 31. 8

Los síntomas de inicio pueden ser insidiosos como debilidad y fátiga sin embargo, inicio abrupto no es raro.

En todos los pacientes estudiados, fueron del sexo femenino y de edades oscilaron entre la segunda y tercera década de la vida. Tal coincidencia del sexo, predominatorio, ha sido descritos por otros autores.

La presencia de insuficiencia cardíaca, neumonía o cólico Biliar pueden temporalmente enmascarar la enfermedad.

CUADRO 6

SINTOMAS DE PRESENTACION

SINTOMAS	No.pacientes	SINTOMAS	No pacientes
ANEMIA		HEMOLISIS	
Cefalea	7	Ictericia	4
Debilidad	5	Orina Oscura	3
ASTENIA		MISCELANEOS	
Adinamia decaimiento general	6	Anorexia	5
Nauseas y vómitos mareos	5	Disminución de peso	4
Disnea	4	Fiebre	3
pálidez	1	Dolor miembros inferiores	3
Postración	1	Escalofríos	2
Amenorrea	1	Epistaxis	2
Palpitaciones	1	Artralgias	2
		Púrpura y Equimosis	2
		Lumbalgia	2
		Dolor Abdominal	1
		Melena	1
		Petequia	1

los casos revisados, se encontró antecedentes de exposición a drogas, en la mitad de los casos, si bien al momento de su ingreso ninguno refirió administración de medicamentos.

antecedente de cuadros, de "Anemia", fue mencionado en dos de los ocho pacientes, (ver tabla No. 7

ANTECEDENTES

4. Exposición de drogas
2. Cuadro Febril
3. Anemia
1. Alergia a Jabones y grasas
2. Convulsiones
1. Alergia a la carne de cerdo
1. Paludismo
1. Post-parto previo reciente
1. Púrpura trombocitopenia

El examen físico generalmente revela palidez e ictericia, esplenomegalia, hallazgo consistente en la mayoría de pacientes (ver tabla 8 y 9). A veces distensión, causada por insuficiencia cardíaca, obstrucción biliar o hematopoyesis estramedular causan sensibilidad exquisita en el área hepática.

T A B L A No. 8

SIGNOS FISICOS PRESENTADOS EN 230 PACIENTES CON ANEMIA
HEMOLITICA AUTOINMUNE

SIGNOS FISICOS	No.	PORCENTAJE
Esplenomegalia	120	52
Hepatomegalia	103	45
Linfadenopatía	79	34
Ictericia	48	21
Tiromegalia	24	10
Edema	13	6
Insuficiencia Cardíaca	12	5
pálidez	10	4
Derrame Pleural	4	2.2
Ascitis	4	2.2
Masa Abdominal	4	2.2
Lesiones cutáneas	4	2.2
Artritis	4	2.2
Masa Mediastinal	2	1.1
Infarto Esplénico	2	1.1

TABLA No. 9

SIGNOS	No. pacientes	SIGNOS	No. Pac.
Palidez	8	Dolor a nivel	1
Esplenomegalia	8	esternal	
		Febrícula	1
Ictericia	7	Adenopatía	1
		axilar	
Hepatomegalia	6	Adenopatía	1
		cervical	
Fiebre	5	Hematuria (hemo	1
		globinuria	

Equimias y Equimosis	2	Dolor en los miembros inferiores	1
Signos de insuficiencia cardiaca	2	Estertores pulmonares	1
Hemorragia en el fondo del ojo	2		

El diagnóstico debe hacerse en base a historia examen físico y hallazgos de laboratorio.

Estos últimos se manifiestan como consecuencia de la destrucción de los Eritrocitos, y pueden agruparse de la siguiente

manera:

- Signos de Lesión al glóbulo rojo:
 - Esferocitosis
 - Aumento de la fragilidad osmótica y mecánica
 - Eritrofagocitosis.
- Signos de Hemólisis aumentada:
 - Acortamiento de la vida media del eritrocito
 - Bilirrubinemia
 - Aumento del urobilinógeno fecal
 - Niveles séricos de Haptoglobina disminuidas.
- Signos de intento de compensar:
 - Reticulocitosis
 - Normoblastemia
 - Leucocitosis
 - Hiperplasia de la Médula Oséa
 - Metaplasia mieloide

Estos hallazgos no son específicos de A.H.A. y pueden ser encontrados en una amplia variedad de trastornos hemolíticos.

Para fines prácticos, la investigación debe al menos incluir los siguientes exámenes :

- Frote Periférico
- Determinación de Hemoglobina y Hematocrito
- Examen de Médula Osea
- Determinación de la Bilirubina Sérica Indirecta
- Prueba Serológicas .

En los siguientes cuadros podemos apreciar los hallazgos Hematológicos en los pacientes estudiados (ver tabla 10,11 y 12)

Esta enzima está variablemente elevada en los estados hemolíticos, presumiblemente debido a su liberación de los glóbulos rojos destruidos a niveles muy altos pueden encontrarse también frecuentemente en Anemia Megaloblástica .

LABORATORIO

H T (DATO A SU INGRESO)		H B A SU INGRESO	
menos de 12 %	3 pacientes	de < 4 gramos	4 pacientes
de 12 a 18 %	3 pacientes	de 4 a 6 grms	2 " " "
de 18 a 24 %	2 pacientes	de 6 a 8 grms	2 " " "

RECUENTOS DE BLANCOS A SU INGRESO

Leucopenia	0 pacientes
Recuento normal (5,000-10,000 mm^3)	4 pacientes
de 10,000-15,000	2 pacientes
arriba de 15,000	2 pacientes

ERITROSEDIMENTACION

Normal	1 paciente
de 20-40 milímetros	0 pacientes
de 40-60 " " "	3 pacientes
arriba de 60 mml.	4 pacientes

FROTE PERIFERICO

Plaquetas Normales	5
Leucocitos Normales	2
Anisocitosis	3
Policromatofilia	7
Macrocitosis	5
Punteado Basófilo	1
Normoblastos	3*
Plaquetas disminuidas	2
Burr-Cells	1
Esferocitos	3
Plaquetas Gigantes	1
Basofilia	1
Leucocitos aumentados	1
Hipocromía	4
Plaquetas aumentadas	2
Leucopenia	1
Poiquilocitosis	1

CUADRO N° 12

HALLAZGOS DE LA MEDULA OSEA

Hiperplasia de la serie roja	7
Aumento de celularidad	3
Cambios Megaloblásticos	1
Celularidad normal	1
Abundantes megacariocitos	1
No producción de plaquetas	1 *
Macrocitosis	1
Disminución de los Megacariocitos	1

Paciente con Dx. de púrpura trombocitopenica idiopática asociada (síndrome de Evans)

TRATAMIENTO

Algunos aspectos interesantes del tratamiento son señalados a continuación :

- Es importante excluir drogas como causa de la anemia hemolítica autoinmune, y en caso de sospecharse esta causa, suspender los medicamentos.
- Pacientes con grados leves de hemólisis usualmente no requerirán tratamiento al menos que presenten síntomas clínicos .

- Transfusiones . Procedimiento paliativo que en ocasiones puede ser salvador. Debido a que el anticuerpo reaccionará contra todas las células de donadores normales, es frecuente encontrar problema con las pruebas de compatibilidad cruzada . En estos casos se selecciona la sangre del donador cuyas pruebas den la menor aglutinación al efectuar un test de COOMBS , despues de incubar las células con el suero del paciente .

- Corticoesteroides (dosis 1 mg) 1 Kg / día) disminución de los reticulocitos y aumento de hemoglobina se aprecian entre 3 y 4 días y se notan en la mayoría de pacientes en 1 semana . El tratamiento debe continuarse hasta lograr niveles adecuados de hemoglobina , disminuyendo posteriormente en forma gradual . Más de 75% de los pacientes mejorarán ; sin embargo , la mitad presentarán recurrencia durante el período de disminución de los esteroides o al suspenderlos .

TABLA DE EFICACIA DE LOS CORTICOSTEROIDES
EN AHAI

Remisión completa (%)	20
Remisión dependiente de Esteroides (%)	
Dosis bajas	40-50
Dosis Altas	15-20
No respuesta a esteroides (%)	15-20

Los Corticoesteroides actuan de 2 maneras

- a) Un efecto por inhibición del reconocimiento de los eritrocitos cubiertos de IgG, por los monocitos .
- b) Un efecto inhibidor sobre síntesis de anticuerpos

Esplenectomía : • Indicaciones

- Control insuficiente o no respuesta a esteroides .
- Altas dosis de esteroides necesarias para control

Aún cuando se ha recurrido al uso de glóbulos rojos marcados con cromo para detectar el sitio principal de destrucción (75 % de las pacientes es el bazo) la decisión debe hacerse en base clínica y probablemente beneficiará a los pacientes severamente enfermos .

Drogas inmunosupresoras . La Azatioprina y la ciclofosfá - mida han demostrado su valor en el tratamiento debido a supresión de la formación de inmunoglobulinas .

Se ha sugerido otros tratamientos como la heparina (utilidad contraversial) y Timectomía la cual se ha probado ser de valor relativo en casos iniciados durante la infancia .

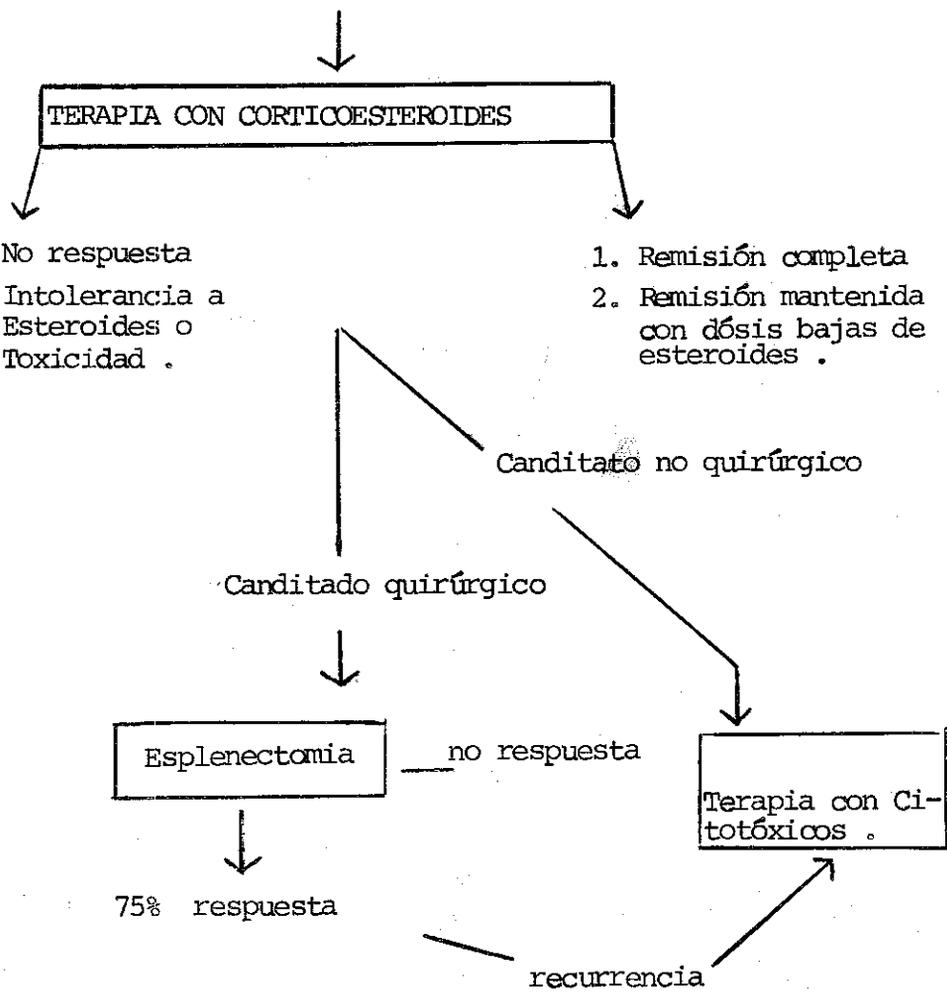
continuación en la tabla N° 13 podemos apreciar los distintos tratamientos en los pacientes estudiados .

T A B L A N° 13

T R A T A M I E N T O

TRANSFUSIONES	8
ESTEROIDES	8
ESPLENECTOMIA (por mala respuesta al tratamiento convencional)	1
INMUNOSUPRESORES	1

DIAGNOSTICO DE AHAI



ENFOQUE TERAPEUTICO DEL PACIENTE CON ANEMIA HEMOLITICA

H I P O T E S I S

Anemia Hemolítica Autoinmune, como se dijo anteriormente es un trastorno del sistema inmunológico caracterizado por una falta de reconocimiento, de las determinantes antigénicas de los propios eritrocitos y manifestada por producción de anticuerpos contra tales componentes del glóbulo rojo.

Por otro lado, tenemos el hecho que el eritrocito, es una estructura celular carente de núcleo.

A la actualidad, no existen estudios por medio de los cuales se ha podido encontrar evidencia de producción de anticuerpos, de las líneas celulares precursoras del eritrocito, las cuales sí poseen núcleo, en los casos de Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática.

Por lo tanto se decidió asumir que los pacientes con anemia autoinmune idiopática podrían producir anticuerpos contra cualquier determinante antigénico en la superficie o componentes del eritrocito a excepción, claro está, de anticuerpos contra componentes nucleares, los cuales no poseen el eritrocito y que la evidencia de producción, de antinucleares, sugiere otro mecanismo etiopatogénico, no relacionado a la anemia misma.

Por lo tanto, se tomó como punto de investigación

que el paciente representaba un proceso de tipo autoinmune "puro" exclusivamente contra sus propios eritrocitos no debiera encontrarse manifestación de otro mecanismo, fisiopatogénico, específicamente producción de anticuerpos contra elementos del núcleo celular y,

que si se encontrara éste presente, si pudiera correlacionarse con la presencia de criterios específicos suficientes para el diagnóstico de una entidad subyacente como el Lupus Eritematoso, sistémico.

La razón de escoger Lupus Eritematoso sistémico, como entidad para investigar como subyacente, es que aproximadamente un 8 % de pacientes con LES, desarrollan cuadros compatibles con Anemia Hemolítica Autoinmune, y más o menos el 14 % presentan un cuadro de Coombs positivo y que por otro lado más o menos el 50% de pacientes tienen

dicha anemia con manifestación de otra enfermedad subyacente (LES , Leucemia linfocítica crónica o linfomas entre los principales) Decidimos investigar la presencia de otro factor de inmunidad , que en primer lugar , no se encontrara relacionado con el proceso autoinmune a nivel del globulo rojo y que en segundo lugar , fuera indicativo de la enfermedad subyacente, responsable del fenómeno de autoinmunidad .

Asumiendo que el globulo rojo es una unidad celular sin núcleo pensamos que una prueba que detectara autoinmunidad nuclear muy dificilmente podrían correlacionarse en el proceso hemolítico en sí , ese fue el motivo por el cual se escogió el test de FANA, como prueba , ya que además se dijo su positividad es muy alta a nivel de otra entidad de autoinmunidad como es LES . -

MATERIAL Y METODOS

Para realizar el estudio prospectivo se citó a los pacientes AHAI, y previo consentimiento e información acerca del examen se procedió a extraer una muestra de sangre de 10 ml.

La muestra se dejó coagular y por centrifugación, se procedió a extraer el suero el cual fue almacenado bajo congelación a

temperatura de refrigeración celular fue utilizado para efectuar Prueba de MBS (directa)

El suero congelado posteriormente fue utilizado para efectuar determinaciones de anticuerpos antinucleares por fluorescencia (ANA)

PROCEDIMIENTO :

Se utilizaron como base placas con corte de hígado de ratón congelado *

Incubación de la placa con el suero del paciente por 30' a 37°C

Lavado con solución Buffer a Ph .

Incubación de la placa con el suero anti-gamaglobulina marcado con Fluoresceína (preparado comercial por la Casa Farmacéutica Hoechst - Beringwerke, Alemania) por 30' "

Lavado y observación a microscopio de campo oscuro

Patrones :

Homogéneo

Periférico

Nucleolar

Punteado

POSITIVO Y DILUCIONES

N E G A T I V O

Además se tomó el dato si la paciente estaba tomando o no esteroide al momento de verificarse las pruebas serológicas de inmunofluorescencia .

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES

El suero del paciente con Lupus eritematoso sistémico contiene muchos anticuerpos, entre ellos anti ácido deoxiribonucleico, nucleoproteínas, histonas, riboproteína nuclear y otros constituyentes del núcleo.

El fenómeno de células LE en sí implica la presencia de autoinmunidad contra el núcleo celular. Debido a que no siempre se encuentra este fenómeno presente (82% de pacientes con SLE) los tests más sensitivos han sido desarrollados para la detección de varios anticuerpos antinucleares (FANA). Una técnica de inmunofluorescencia indirecta empleando hígado o riñón de ratón como fuente de núcleo detecta aproximadamente 99% de pacientes con SLE. Estos anticuerpos pueden ser cualquier clase de inmunoglobulina. Con la técnica inmuno fluorescente, diferentes patrones reflejan los anticuerpos contra diferentes estructuras nucleares.

El patron "Homogeneo" o "Difuso" refleja anticuerpos a la nucleoproteína. El patron periférico o circular refleja principalmente anticuerpos al DNA. El patron punteado (Speckled) refleja anticuerpos a un grupo de proteínas nucleares incluyendo ribonucleo proteína. Un patron nucleolar ha sido observado y parece representar anticuerpos al RNA nuclear.

CRITERIO PARA EL DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO (según la Asociación Americana de Reumatología)

- 1.- Rash en mariposa (dorso de la nariz)
- 2.- Lupus Discoide
- 3.- Fenómeno de Raynaud
- 4.- Alopecia
- 5.- Ulceraciones orales o nasofaríngeas
- 6.- Artritis sin deformidad
- 7.- Células LE positivas
- 8.- Test sérico sífilis crónicamente falsos positivos
- 9.- Proteinuria profusa, cilindros celulares
- 10.- Pleuritis o Pericarditis
- 11.- Psicosis y/o convulsiones
- 12.- Anemia Hemolítica, Leucopenia o Trombocitopenia

El diagnóstico de Lupus Eritematoso sistémico puede ser si
1 o más de las manifestaciones arriba listadas se encuen-
tran presentes, consecutivas o simultáneamente durante ---
cualquier intervalo de observación .

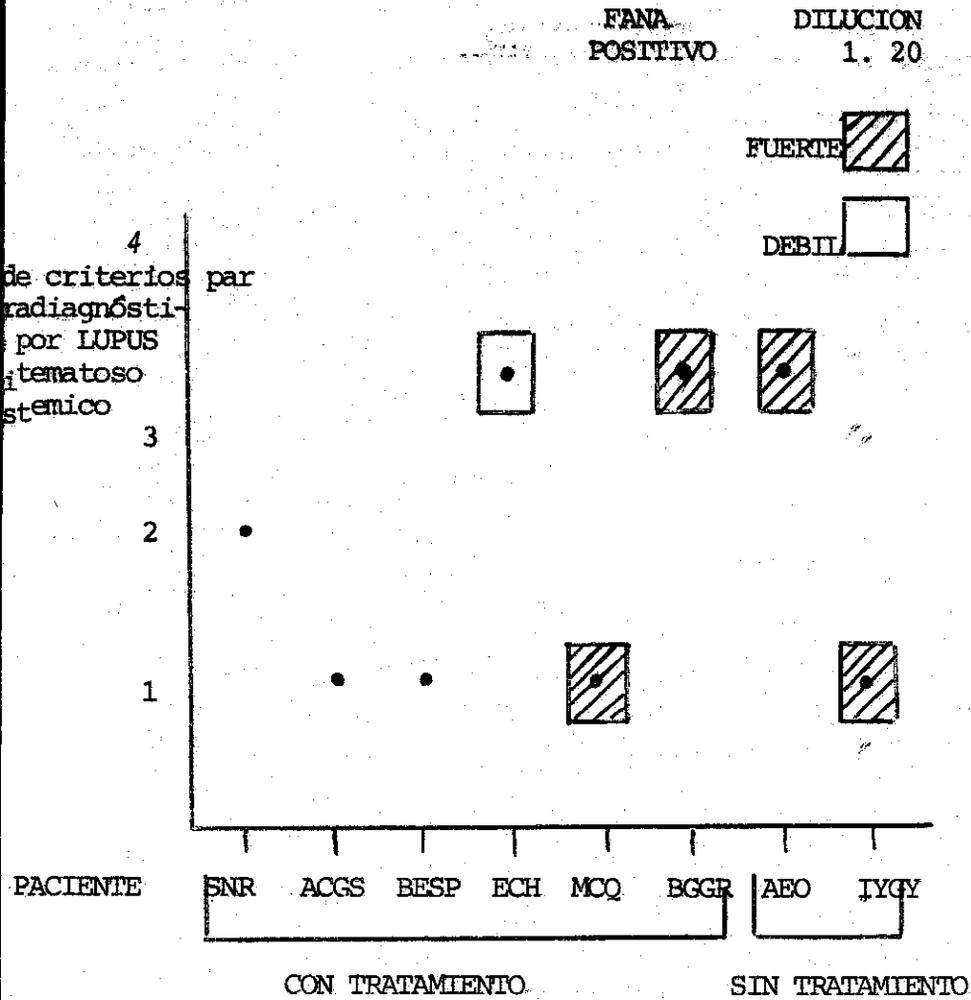
CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO EN PACIENTES
CON A. H. A. I

1.- RASH EN MARIPOSA							
2.- LUPUS DISCOIDE							
3.- FENOMENO DE RAYNAUD							
4.- ALOPECIA							
5.- ULCERACIONES ORALES O NASOFARINGEAS					<input checked="" type="checkbox"/>		
6.- ARTRITIS SIN DEFORMIDAD							
7.- CELULAS LE POSITIVAS					<input checked="" type="checkbox"/>		
8.- TEST SERICOS PARA SIFILIS					<input checked="" type="checkbox"/>		
9.- FALSOS POSITIVOS							
10.- PROTEINURIA PROFUSA							
11.- CILINDROS CELULARES							
12.- PLEURITIS O PERICARDITIS							
13.- PSICOSIS O CONVULSIONES							
14.- ANEMIA HEMOLITICA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.- TROMBOCITOPENIA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	S	I	A	A	M	G	B
	N	Y	C	E	C	E	B
	R	G	G	E	Q	C	G
		Y	S			H	R

La gráfica nos muestra los hallazgos de cada uno de los pacientes en los casos revisados con diagnóstico de AHA I, que pudieron clasificarse como criterios para diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico.

Como puede verse, ninguno de los pacientes cumplió con el número mínimo (4) de criterios para hacer el diagnóstico de LES.

* Paciente que posteriormente se comprobó diagnóstico de Hepatitis Crónica Activa asociada.



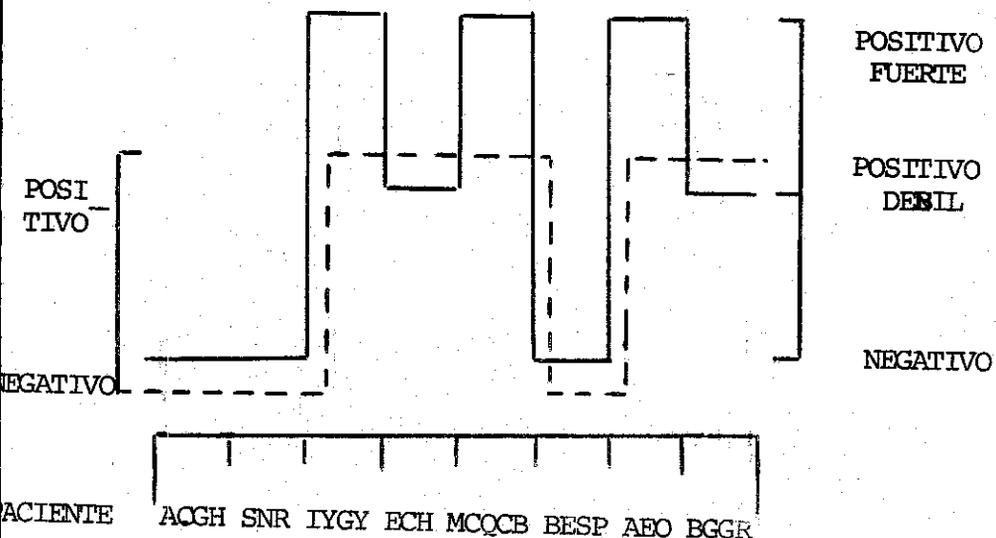
GRAFICA DE CRITERIO PARA DIAGNOSTICO DE L.E.S. EN PACIENTES CON AHAI, Y SU RELACION A LA PRESENCIA DE FACTOR ANTINUCLEAR (FANA)

EN LA GRAFICA SUPERIOR PODEMOS APRECIAR QUE LA POSITIVIDAD DE FACTOR ANTINUCLEAR APARENTEMENTE NO GUARDA RELACION AL TRATAMIENTO ASI COMO TAMPOCO AL NUMERO DE CRITERIOS DE DX. SI BIEN LOS PACIENTES CON UN NUMERO DE CRITERIOS MAYOR DE DIAGNOSTICOS TODOS TUVIERON FANA POSITIVO

Tabla de relación entre los resultados de la prueba de Coombs y la presencia de anticuerpos antinucleares (FANA)

COOMBS - - - -

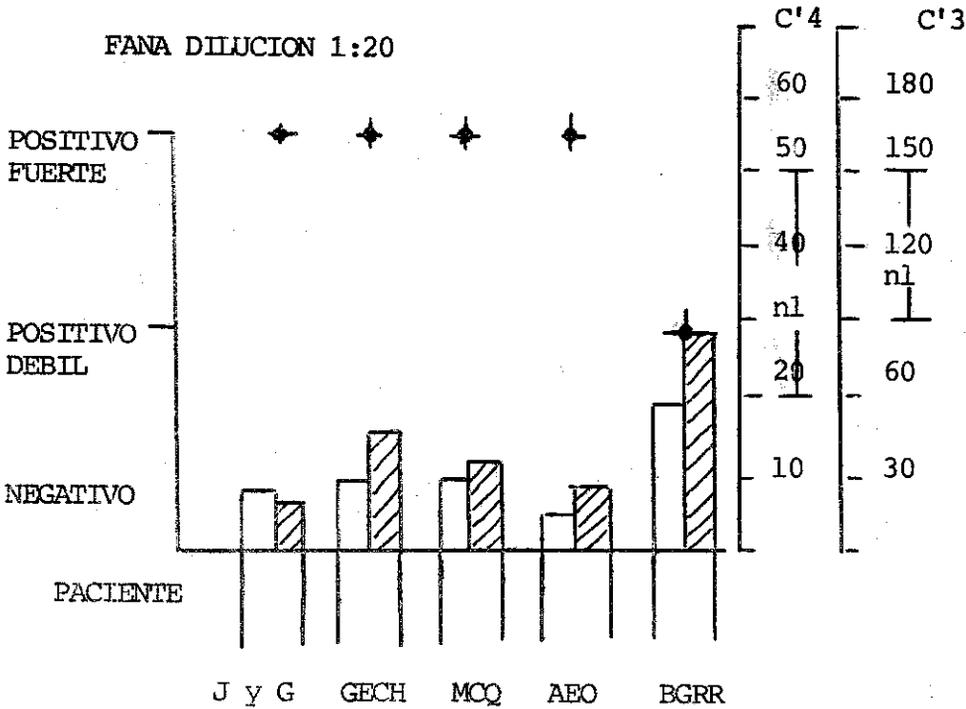
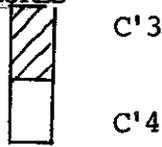
FANA *



DILUCION 1 : 20

la gráfica podemos apreciar la relación de los casos que presentaron factor antinuclear positivo, y la evidencia de producción activa de autoanticuerpos contra el eritrocito manifestada por un test de Coombs positivo. Como puede apreciarse, todos los casos que continuaban presentando tests de coombs positivo al momento de efectuadas las pruebas sin relación al régimen de tratamiento, bajo el cual se constatará presentaron factor antinuclear positivo.

GRAFICA DE CORRELACION DE VALORES DE COMPLEMENTO SERICO c'4 y c'3 CON LA POSITIVIDAD DEL FANA .



* PACIENRES BAJO Tx .

LA GRAFICA NOS MUESTRA , EN 5 CASOS ESTUDIADOS CON DETERMINACIONES DE COMPLEMENTO SERICO (C'4 y C' 3) COMO SE PUEDE APRECIAR TODOS LOS CASOS CON POSITIVIDAD FUERTE AL FANA, presentan DISMINUCION MARCADA DE SUS NIVELES SERICOS DE COMPLEMENTO.

DE LOS CUATRO SE ENCONTRABAN BAJO Tx. y 2 NO, EL QUIN PATIENTE BAJO tx. TENIA SUS NIVELES DE COMPLEMENTO EN EL LIMITE INFERIOR DE LOS VALORES NORMALES (C'4 90, C' 3 20) COMO YA SE DIJO ANTERIORMENTE EN LA AHAJ DE TIPO " CALIENTE" LOS COMPONENTES DEL COMPLEMENTO RARA VEZ SE ENCUESTRAN DISMINUIDAS, EXCEPTO EN LOS CASOS MUY SEVEROS .

CONCLUSIONES

El análisis de los datos nos muestra que las características clínicas de presentación no difieren de los promedios reportados en otras series aunque estadísticamente significativo así encontramos que por Ej :

- a) Una predominancia del sexo femenino (todos los casos estudiados fueron mujeres)
- b) La edad promedio de apareamiento fue de 18 años con una edad mínima de 13 años y la máxima de 31)
- c) A pesar que la mayoría de pacientes referían síntomas de ictericia , el síntoma predominante, motivo de consulta fue mayormente debido al deterioro general y anemia , que a la ictericia en sí .
- d) Entre otros síntomas, que se encontraron más frecuentemente entre los pacientes fueron los debidos al cuadro anémico refiriendo únicamente el 50% , ictericia (ver tabla de síntomas de presentación)
- e) Entre los antecedentes encontramos exposición a drogas en 4 pacientes, aunque ninguna de ellas fue de las que han sido implicadas en la patogénesis de la enfermedad .
- f) También encontramos que un porcentaje alto de pacientes tenían antecedentes de haber sido manejados y -- diagnosticados como " Anemia " , aunque se ignora su clasificación .
- g) Los signos encontrados en la totalidad de los pacientes incluyeron la esplenomegaria la palidez, a diferencia de series revisadas las cuales reportan una incidencia de hallazgo del 50 al 70 % .La ictericia fue encontrada en 7 de los 8 pacientes .
- h) Entre los hallazgos hematológicos de los pacientes, la Anemia marcada en su mayoría con menos de 6 gramos de Hemoglobina la erisodementación elevada fueron los hallazgos más notorios, en el frote periférico los hallazgos más notorios fueron policromatofilia, macrocitosis , Hipocromia .

i) En relación al tratamiento como era de esperarse, todos los pacientes recibieron con transfusiones y esteroides .

En relación al estudio prospectivo podemos incluir :

- a) Ninguno de los casos de anemia hemolítica autoinmune pudo verificarse como Lupus Eritematoso sistémico .
- b) Sin embargo, cinco de los ocho pacientes (63.34%), estudiados presentó evidencia de otros fenómenos de autoinmunidad no relacionados al proceso hemolítico y evidenciado por la presencia del factor antinuclear .
- c) La presencia del factor antinuclear se correlaciona bien con la presencia de actividad del proceso de producción de anticuerpos contra el glóbulo rojo manifestado por la prueba de Coombs y sin guardar relación aparente al tratamiento .
- d) En los casos estudiados simultáneamente con determinaciones de complemento estas últimas se correlacionan bien en la presencia de FANA .
- e) No se encontró relación definitiva entre mayor número de criterios para diagnóstico de Lupus y la presencia de FANA .
- f) Si bien los casos estudiados podrían corresponder al tipo idiopático, más de la mitad , manifiesta evidencia de un proceso no relacionado, que podría corresponder a la enfermedad subyacente no manifestada aún , y que los clasificaría como secundarios. Esto de acuerdo con lo reportado en otras series . (ver primera parte del presente trabajo) .

RECOMENDACIONES

En primer lugar creemos que la presente entidad debe mantenerse en mente siempre que se piense en el diagnóstico diferencial de anemia y si además esta es de corta duración, severa o asociada con ictericia .

Investigar hasta donde sea posible para tratar de determinar la presencia de otra enfermedad subyacente, que pudiera estarse manifestando como anemia hemolítica Autoinmune .

Recordar que Lupus Eritematoso, es una entidad frecuente subyacente que puede causar Anemia Hemolítica Autoinmune y que aún en aquéllos casos en que no hayan criterios para hacer este diagnóstico se efectuen determinaciones de factor antinuclear y complemento , para tratar de determinar alguna evidencia a favor de este proceso.

Mantener una vigilancia sobre este tipo de pacientes para poder determinar el aparecimiento de nuevas características de la enfermedad .

Por último el estudio en casos que fueran apareciendo , para aumentar la Causística y poder llegar a conclusiones más valederas y representativas .

B I B L I O G R A F I A

ombs, R.R.A. Mourant, A.E. and Race. R.R.A. New, test for
e detection of weak and incomplete Rh agglutinins, Brit,
Exper. Path, 26 : 255, 1945 .

en G. Sur une variété infectieuse chronique splénomégali
, Presse méd 6 : 121 , 1898 .

inguez, C. anemia Hemolíticas de origen inmunológico .
tura in latin , american seminar, , Month Sinai Hosp.
77 .

e , J. V. & Worlledge, S. M. autoimmune Anemia, Prog.
t. 6 : 82, 1969 .

edge S. M. Immune drug induced hemolytic , anemias, Se-
Hematol, 6 : 181 , 1969 .

rope Met. al Clinical Hematology, 7th, ed. Philadelphia
& Febiger 1974, Ch. 27 pp. 891-931 .

ort S. Introducción a la Hematología , cap. 9, pp.
23 . Salvat Edición .

artz R.S. Costea N. Autoimmune Hemolytic Anemia Clini-
correlation and biological applications. Semin Hematol -
, 1966 .

sky B. Autoimmune Hemolytic anemia neoplasia of reti-
endothelium, Ann Intern Med. 68-109, 1968 .

J.V. Autoimmune Hemolytic Anemias , British Medi-
ournal 1970, 2 : 381 386 .

haman MA, et al : immunoglobulin in levels in warm type
autoimmune Hemolytic. anemia , Lancet 2 : 340 , 1969 .

Weiner W. Vos. G.H. Serology of acquired Hemolytic Anemia
Blood 22 : 606, 1963 .

Weiner W. Coombs positive normal people, 10 th conference international society Blood transfusion , Stocokhol, 1964, part. 1 : 35 .

Parker A.C. etl al The desmostration of a plasmatic factor in case of Coombs negative hemolytic anemia, Scand J. Haematol . 9 : 318, 1972 .

Swister, J. N. et. al. Clinical correlations of direct antiglobulin tes, Ann N. Y. Acad. Sci. 124 : 441. 1965 .

Morgan E. S. et. al Direct antiglobulin (coombs) reaction in patientes with connective tissue disorders. Arthithis Rh. 10 : 502, 1967 .

Dacie , J. V. pronostic in autoimmune anemia. Australia . Ann, Med. 12 : 11 1963 .

Allgood H JW. Cjaplin H. idiopatic Acquired Autoimmune Hemolytic Anemia , Ann J. Md. 43 : 254 , 1967 .

Gilliand BC. et. al. Red Cell antibodies in acquired Hemolytic Anemia with negative antoglobulin serun test, N. Engl. J. Md. 285, 1971 .

Cooper R.A. Shattil JS. Mechanisms of Hemolysis the minimal red-cell, defect NEJM , dec. 30, 1971 385 ; N°27

Bohen R.F. al. Ther Directc Coombs test. its, clinical significance , Ann int. med. vol. 68 : 1 january 1968

Wendk Rosse. Resume for treatment AIHA. Seminar Hemat, OCT 76

Zucker-Franklin D. Karpatkin S. cell and platelet fragmentation in idopatic autoimmune thrombocytopenic purpu-

a vol. 297 : 10 sept. 77 NEJM .

horn G. Adams R. and Editors, Harrios's principles of in-
ernal medicine 8 th, ed. Macraw Hill book Co. 1977 .

eeson P. B. Macdemott W. and Asse ed. Cecil Loeb's text
ook of medicine 14 th, ed. W. B. Saunders Co. 1975 . pp.
434 a 1448 .

ubois E.C. Lupus Erythematoso New. York Macraw, Hill book
company 1966 .

Fernández - Nerciny , L. Lahe Clinic Found Bull , 21 49 ,
1972 .

F. _____
Br. Ricardo Calzada

F. _____
Dr. Abraham García Kutzbach
Asesor

F. _____
Dr. Jaime Cohen
Revisor

F. _____
Dr. Julio De León M.
Director Fase III

F. _____
Dr. Raúl A. Castillo
Secretario

F. _____
Dr. Rolando Castillo Montalvo
Decano