UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Consideraciones sobre anemia aplástica

PADRINO DE TESIS

Prof. Dr. Pascual R. Cervini

Tesis de Doctorado

de:

Hernán Peralta

- Año 1949 -

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

RECTOR:

Dr. Jylie M. Laffitte

Vice-RECTOR:

Ing. Héctor Ceppi

SECRETARIO GENERAL:

Dr. José Armando Seco Villalba

PRO-SECRETARIO GENERAL:

Sr. Victoriano F. Luaces

CONSEJO UNIVERSITARIO

Dr. Julio M. Laffitte

" Alfredo Sachaffroth

" Roberto Crespi Cherzi

Ing. Martín Solari

Dr. Julio H. Lyonnet

" Hernán D. González

Ing. César Ferri

" José M. Castiglione

Dr. Guido Pacella

" Osvaldo A. Eckell

Ing. Héctor Ceppi

" Arturo M. Guzmán

Dr. Roberto H. Marfany

Prof. Arturo Cámburs Ocampo

" Emiliano J. Mac Donagh

Cap. de Fragata (r) Guillermo O. Wallbrecher

AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

DECANO:

Prof. Dr. Julio H. Lyonnet

VICE-DECANO:

Prof. Dr. Hernán D. González

SECRETARIO:

Dr. Héctor J. Basso

PRO-SECRETARIO:

Sr. Rafael G. Rosa

CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS MEDICAS

CONSEJEROS TITULARES

Prof. Titular Dr. Diego M. Argüello

"	"	"	Inocencio F. Canestri
"	"	"	Roberto Gandolfo Herrera
"	"	"	Hernán D. González
"	"	"	Luis Irigoyen
"	"	"	Rómulo H. Lambre
"	Adjunto	"	Víctor A.E. Bach
"	"	"	José F. Morano Brandi
"	"	"	Enrique A. Votta
"	"	"	Herminio L. Zatti

CONSEJEROS SUSTITUTOS

Prof. Titular Dr. Carlos V. Carreño

"	"	"	Pascual R. Cervini
"	"	"	Alberto Gascón
"	"	"	Julio R. Obiglio
"	"	"	Rodolfo Rossi
"	Adjunto	"	Victorio Nacif
"	"	"	Ramón Tau
"	"	"	Emilio E. Tolosa
"	"	"	Manuel M. Torres

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

- Dr. Ameghino Arturo
- " Rophille Francisce
- " Greco Nicolás V.
- " Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

- Dr. Argüello Diego M.- Cl. Oftalmológica
- " Baldassarre Enrique C.- F.F. y T. Terapéutica
- " Bahe Victor Eduardo A. (Prof. Adjunto a cargo del curso de la Cat. de Cl. Quirúrgica I)
- " Bianchi Andrés E.- Anatomía y F. Patológicas
- " Cañero José A.- Patología Quirúrgica
- " Canestri Inocencio F.- Medicina Operatoria
- " Carratalá Rogelio F.- Toxicología
- " Carreño Carlos V.- Higiene y M. Social
- " Cervini Pascual R.- Cl. Pediátrica y Puérte.
- " Corazzi Eduardo S.- Patología Médica I
- " Christmann Federico E.- Cl. Quirúrgica IIa
- " D'Ovidio Francisco R.- P. y Cl. de la Tuberc.
- " Echave Dionisio (Prof. Adjunto asistente a cargo del curso de la Cat. de Física Biológ.

- Dr. Errecart Pedro L.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Floriani Carlos.- Parasitología
- " Gandolfo Herrera R.- Cl. Ginecológica
- " Gascón Alberto.- Fisiología
- " Garibotto Román C.- (Prof. Adjunto a cargo del curso de la Cat. de Pat. Médica)
- " Girardi Valentín C.- Ortopedia y Traumatología
- " González Hernán D.- Cl. de Enf. Infec. y P. T.
- " Irigoyen Luis.- Embriología e H. Normal
- " Lambre Rómulo R.- Anatomía Descriptiva
- " Loudet Osvaldo.- Cl. Psiquiátrica
- " Lyonnet Julio H.- Anatomía Topográfica
- " Maciel Crespo Fidel A.- Semiología y Cl. Propéd.
- " Manso Soto Alberto E.- Microbiología
- " Martínez Diego J.J.- Patología Médica IIa.
- " Mazzei Egidio S.- Cl. Médica IIa.
- " Montenegro Antonio.- Cl. Genitourrológica
- " Monteverde Victorio.- Cl. Obstétrica
- " Obiglio Julio R.A.- Medicina Legal
- " Othaz Ernesto L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Rivas Carlos I.- Cl. Quirúrgica Cat. Ia.
- " Rossi Rodolfo .- Cl. Médica Ia.
- " Stoppani Andrés O.M.- Química Biológica
- " Sepich Marcelino J.- Cl. Neurológica
- " Usalenghi José P.- Radiología y Fisioterapia

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES ADJUNTOS

Dr. Aguilar Giraldes Delio J.- Cl. Pediatría y
Pueric.

" Acefede Benigno S.- Química Biológica

" Andrieu Luciano M.- Clínica Médica

" Baglietto Luis A.- Medicina Operatoria

" Baila Mario Raúl.- Cl. Médica

" Bellingi José .- Pat. y Cl. de la Tuberc.

" Bigatti Alberto.- Cl. Dermatosifilográfica

" Briasco Flavio J.- Cl. Pediatría y Pueric.

" Calzetta Raúl V.- Semiología y Cl. Proped.

" Carri Enrique L.- Parasitología

" Cartelli Natalio .- Cl. Genitourrológica

" Castedo César .- Cl. Neurológica

" Castillo Odena Isidro.- Ortopedia y Traumatol.

" Ciafardo Roberto.- Cl. Psiquiátrica

" Conti Alcides L.- Cl. Dermatosifilográfica

" Correa Bustos Horacio.- Cl. Oftalmológica

" Curcio Francisco I.- Cl. Neurológica

" Chescotta Néstor A.- Anatomía Descriptiva

" Dal Lago Héctor .- Ortopedia y Traumatolog.

- Dr. De Iena Rogelio E.A.- Higiene y M. Social
- " Dragonetti Arturo R.- Higiene y M. Social
- " Dussaut Alejandro .- Medicina Operatoria
- " Fernandez Audicio Julio César.- Cl. Ginecológ.
- " Fuertes Federico.- Cl. Enf. Infec. y P. T.
- " García Olivera Miguel Angel.- Medicina Legal
- " Giglio Irma U. de.- Cl. Oftalmológica
- " Giroto Rodolfo.- Cl. Genitourrológica
- " Gotusso Guillermo O.- Cl. Neurológica
- " Guixa Héctor Lucio.- Cl. Ginecológica
- " Ingrata Ricardo N.- Cl. Obstétrica
- " Lascano Eduardo Florencio.- Anatomía y F. Pato
lógicas.
- " Logascio Juan.- Patología Médica
- " Loza Julio César.- Higiene y M. Social
- " Lozano Federico S.- Clínica Médica
- " Mainetti José María .- Cl. Quirúrgica I.
- " Manguel Mauricio.- Clínica Médica
- " Marini Luis C.- Microbiología
- " Martínez Joaquín D.A. @ Semiología y Cl. Proped.
- " Matusevich José.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Meilij Elías.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Michelini Raúl T.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.
- " Morano Brandi José F.- Cl. Pediátrica y Pueric.

- Dr. Mereda Julio M.- Radiología y Fisioterapia
- " Nacif Victorio.- Radiología y Fisioterapia
- " Naveiro Rodolfo.- Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo.- P. y Cl. de la Tuberc.
- " Pereira Roberto F.- Cl. Oftalmológica
- " Prieto Elías Herberto.- Embriología e H.Normal
- " Prini Abel.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Penín Raúl P.- Cl. Quirúrgica
- P Polizza Amleto.- Medicina Operatoria
- " Ruera Juan.- Patología Médica
- " Sánchez Héctor J.- Patología Quirúrgica
- " Taylor Gorostiaga Diego J.J.- Clínica Obstétrica
- " Torres Manuel María del C.- Cl. Obstétrica
- " Trinca Saúl A.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.
- " Tropeano Antonio.- Microbiología
- " Tolosa Emilio.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Vanni Edmundo O.U.F.- Semiología y Cl. Proped.
- " Vázquez Pedro C.- Patología Médica
- " Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón.- Semiología y Cl. Proped.
- " Zabudovich Salomón.- Cl. Médica
- * Zatti Herminio L.M.- Cl. de Enf. Infec. y P.T.

- A los mios -

- - - - -

- A Angélica -

- - - - -

- Y a mis grandes amigos de la Sala I del
Hospital de Niños -

- - - - -

..... pero la explicación real de los fenó-
menos de la vida, reposa sobre el estudio y cono-
cimiento de las partículas más tenues y más deli-
cadas que constituyen los elementos orgánicos del
cuerpo

..... y una esperanza constantemente defraudada,
constantemente renaciente es la que sostiene y sos
tendrá siempre a las generaciones sucesivas en su
apasionado ardor por buscar la verdad

C. Bernard.

Definición: "se dice que una anemia es aplásti
ca, cuando, a pesar de toda terapeutica, no se observan signos perifericos de regeneración". P. Paseyro.

La denominación de anemia aplástica se debe a Ehrlich (1888) quien hace la primera descripción clínica del cuadro; pero como la médula ósea es un órgano en el que cada serie -eritrocítica, granulocítica y megacariocitaria - guarda una relativa independencia, puede afectarse cada una según su mayor o menor labilidad (A. Bianchi) y al decir de Ferrata, el concepto de aplasia es puramente anatómico y hace abstracción del mecanismo. Unas veces se trata de un factor mieloide, "tisis medular", "agotamiento funcional", "hipoplasia constitucional"; otras veces es otro el mecanismo invocado: tóxico, infeccioso y aún neurógeno, endócrino, alérgico o carencial como el causal y es por ello que en el complejo de la mielosis global aplástica, caben muchos síndromes de apreciación clínica diferente según veremos.

Es sin duda por ello que teniendo en cuenta algunos de esos factores y su repercusión clínica; o bien por una concepción personal, la afec-

ción que nos ocupa ha recibido diferentes denominaciones.

Consignamos a continuación todas aquellas que creemos caben dentro de la definición dada:

Panmieloptisis, Frank; mielosis global aplásica, De Guglielmo; anemia arregenerativa, Pappenheim; aleucia hemorrágica, Frank; atrofia mieloide aguda o progresiva, Ferrata; anemia gravis; anemoaleucia hemorrágica o hipoleucia hemorrágica con anemia; anemia maligna, Dalton; mielosis global paralítica; anemia por anhemopoyesis; amielia Klemperer; hipocitemia progresiva, Thompson; amielemia, Kaznelson; anemia atrófica y acitemia Bock y Wiede, cuando participan todos los elementos; anemia tóxica paralítica, pancitopenia, panmielocitoptisis.

Por creerlas de interés, haremos algunas consideraciones a cerca de diferentes factores que son indispensables para que la hemocitopoyesis se realice en forma normal; ya que de su conocimiento han surgido terapéuticas eficacísimas, como en el caso de la anemia perniciosa y por cuyo camino quizás sea dable llegar algún día a la del nuestro.

Hierro: su importancia se deduce de la composición

de la hemoglobina, la cual se forma diariamente en cantidad de unos 25 grs. requiriendo para ello 100 mgrs. de hierro, la mayor parte de origen endógeno, siendo necesaria la ingesta diaria de 5 a 15 mgr. del mismo, de acuerdo a exigencias fisiológicas.

Otros metales como el cobre, cuya sola carencia no produce anemia, actuarían como catalizadores, favoreciendo la transformación de hierro inorgánico en hierro hemoglobínico o facilitando la formación de esta; entre ellos se cita el manganeso, cobalto, zinc, níquel, vanadio. El calcio disminuiría la necesidad de hierro, permitiendo su conservación.

Proteínas: la hemoglobina resulta de la unión de la globina, que es una proteína rica en histidina, con el hemocromógeno; radical cromático y pigmentario formado de cuatro anillos pirrólicos unidos por un hierro bivalente. En consecuencia, para la síntesis de la hemoglobina, el organismo necesita del aporte de aminoácidos, tipo histidina y grupos pirrólicos además del hierro. Son necesarias por otra parte sustancias no específicas: lecitina, grasas, colesterol, hidratos de carbono,

sales, etc.

Hahn y Wipple con sus experiencias sobre la importancia de las proteínas en perros anemizados por frecuentes sangrías; demuestran que: una baja ingesta de proteínas evita la producción suficiente de globina y por consiguiente de hemoglobina, aún administrando hierro y vitaminas en dosis convenientes. Relatan que en un paciente con anemia grave, macrocítica, de larga data obtienen un resultado semejante: muestra solo ligera producción de hemoglobina con la administración intensiva de hierro, vitaminas y clorófila, hasta que se instituyó un régimen muy rico en proteínas que determinó una crisis reticulocitaria y un rápido mejoramiento.

Muy interesantes en este aspecto son las experiencias que realizan actualmente con hierro "marcado", radioactivo, Wipple - Han - Bale - Balfur - y otros.-

Factor de maduración eritroblástica, almacenado en hígado y resultante de la interacción de dos sustancias: 1º factor extrínseco, de naturaleza aún no bien conocida, en estrecha relación con el complejo B₂, siendo probablemente uno de sus cons

tituyentes y 2º factor intrínseco, existente en juego gástrico y segregado por la mucosa gastroduodenal.

Klein y Wilkinson, aislaron del estómago una sustancia termolábil, con los caracteres de una enzima y que creen idéntica al factor intrínseco.

Respecto de la naturaleza del F.M.E. se ha demostrado por diversas experiencias, (por ej: pérdida del poder antipernicioso en los preparados muy purificados) que no se trataría de "una sustancia", sino de varias.

Habría un factor "primordial" de naturaleza desconocida y factores "accesorios", entre los que se ha identificado la tirosina, guanosina, triptófano, uropterina y polipéptidos.

Danielopolu y Brauner, citados por Devotos, "sostienen que la colina es uno de los constituyentes activos del extracto hepático; observan, experimental y clínicamente, la acción efectiva de la colina sobre variadas anemias".

Tiroides: refiriéndose a la anemia por deficiencia tiroidea, dice Varela: no se conoce bien el mecanismo patogénico, pero es presumible que las sustancias de la glándula tiroides, tiroxina, etc;

actúen normalmente como factores estimulantes o activadores de la eritropoiesis. Podría tratarse también de una acción indirecta, es decir que la anemia fuera una consecuencia de la disminución del metabolismo. En algunos casos es muy probable que existe también un trastorno de la absorción intestinal como consecuencia de la aclorhidria que se observa en el 53 % de los enfermos*.

La insuficiencia tiroidea produce, según Rof Carvallo, tres tipos de anemia:

1º. Forma leve, normocrómica, con valor globular normal o ligeramente elevado, pero con macrocitosis, sin poiquilocitosis ni anisocitosis intensa.

2º. Anemia hipocrómica con esplenomegalia, atrofia lingual y alteraciones ungueales; parece tratarse de una anemia hipocrómica idiopática combinada con hipotiroidismo.

3º. Anemia perniciosiforme, hiperocrómica, con hiperbilirrubinemia, aquilia total, megalocitosis y mielosis funicular.-

La razón de estas anemias es discutida. Algunos con Witts las asimilan a las nutritivas, por la acción del tiroides sobre el tubo digestio

vo. Citamos ya la opinión de Varela; finalmente otros invocan causas metabólicas sobre las grasas (Rof 1933); e estímulos directos sobre la médula ósea o a través de otras glándulas de secreción interna.-

Hipófisis: es evidente la relación de la función hipofisaria con la fórmula hemática; en la Caquexia de Simmons se observa anemia, en el adenoma a células basófilas de Cushing, poliglobulia que regresa con el tratamiento del tumor.

Numerosas experiencias en animales (Houssay, Orias, Varela, Parodi, etc.) lo han demostrado acabadamente.

"En casos de poliglobulia esencial de Vaquez se ha encontrado sustancia gonadotropa en exceso en orina. No se sabe bien si el funcionamiento del lóbulo anterior de la hipófisis, regulador de la eritropoyesis, se realiza en forma sinérgica con el bazo; lo único cierto es que, experimentalmente, la esplenectomía se acompaña de importantes modificaciones citológicas del lóbulo anterior de hipófisis. Se vé pues que los centros nerviosos vegetativos sub-talámicos, el bazo y el lóbulo anterior de la hipófisis son factores que la clíni-

ca y la experimentación han hecho ver como posibles engranajes que intervienen en el complejo mecanismo regulador de la eritropoyesis*. Piaggio Blanco y P. Paseyro 1944. Contiene pues la hipófisis una hormona que estimula y regula la hematopoyesis.

Bazo: Se acepta que frena la actividad medular.

Jimenez Díaz sugiere que la acción frenatriz, se ejerce sobre la etapa de maduración y tanto por parte del bazo (hiperesplenía) como por los ganglios linfáticos, por intermedio de alguna sustancia que se originaría en ellos (anemia y leucopenia del síndrome de Banti, fiebre tifoidea etc.); por el contrario, después de la esplenectomía es frecuente notar fenómenos de hiperactividad medular excesiva, con pasaje de elementos celulares jóvenes a la circulación.

Glándulas sexuales: Es este un tema de gran actualidad y son ya numerosas las experiencias al respecto.

Naegeli llamó la atención sobre el particular, al observar que la castración hacía descender los valores de la hemoglobina y de la serie mieloide.

Weil, relata dos casos de panmieloptosis en

hermanos con ectopia testicular con atrofia e infantilismo; Fanconi por su parte destaca un caso de anemia hiperocrómica, atrofia testicular y estrabismo.

Tyslowitz y Dingemanse en experiencias realizadas sobre perros con diferentes estrógenos, en dosis elevadas, no fisiológicas, llegan a producir anemias de tipo aplástico. Hecho importante, pues consideran a los estilbestroles, usados en medicina humana como agentes agresores de la médula ósea, sobre todo cuando se emplean en dosis altas y en personas predispuestas. Es una anemia que no obedece a los extractos hepáticos (Barlaro, 1947).

Feuchtinger, partiendo de experiencias anteriores de Holtz, con administración de diferentes dosis de hormona folicular, llega a las siguientes conclusiones : "Las dosis pequeñas de foliculina estimulan la capacidad funcional de la médula ósea, trayendo un aumento de hemoglobina, eritrocitos, reticulocitos y trombocitos. Las dosis pequeñas y hasta medianas provocan una aceleración del tiempo de coagulación, las mayores la retardan. Las dosis muy elevadas afrenan la actividad funcional de la médula". De acuerdo a ello em-

plea en clínica humana:

- 1º) En las policitemias limita la hematopoyésis con grandes dosis (5 a 15 mgr. de Proginon por día)
- 2º) En las leucopenias dosis medianas, estimulantes (1 $\frac{1}{2}$ a 3 mgr. por día). Lo mismo en la leucemia linfática, disminuyendo la linfocitosis y estimulando la formación de granulocitos.
- 3º) Pequeñas dosis (0.03 a 0.3 mgr por día) provocan un estímulo de la médula, y aceleran el tiempo de coagulación. Estas dosis son adecudas para el tratamiento de la anemia esencial hipocrómica durante el climaterio, de la trombopenia, de la hemofilia y de la anemia perniciosa resistente al tratamiento hepático (Feuchtinger, 1947)

Según numerosos autores habría una influencia ovárica evidente en la aparición de cuadros de agranulocitosis presentándose dichos cuadros en un 80% de los casos en mujeres. Se citan crisis agranulocitarias coincidiendo con el primer día de la menstruación.

Reznicoff, citado por Arditi, relata el caso de una paciente que repetía estos episodios en forma cíclica cada 28 días, desapareciendo dicha manifestación completamente durante 6 años después

de un parto.

Sistema nervioso: Se puede asegurar la existencia de una regulación nerviosa en el cuadro hemático. Desde los trabajos de Rosenow (1928), Castex (1928) numerosos son los autores que se ocupan del tema y aunque aún no han sido precisados con exactitud, se sabe que existen centros vegetativos superiores encargados de dicha regulación.

Punturas en el striatum, tálamo, hipotálamo, tuber cinereum, producen intensas policitemias, al contrario de lo que sucede con otras zonas encefálicas. También se producen variaciones del cuadro hemático como consecuencia de neumoencefalografías.

Las fibras que intervienen en dicha regulación, según Hayasida y Nasu, luego de transcurrir por el neuroeje, abandonan la médula entre los segmentos D₃ y L₃.

Las del tercio superior y medio de la médula dorsal, van por el esplácnico mayor; las del tercio inferior y lumbares por el esplácnico menor. Todas irían a parar al ganglio celíaco.

A travez de dichos centros actuarían las proteínas bacterianas, neutrofilinas, nucleoproteidos,

etc; los que al estimularse por ellas, liberarían sustancias de naturaleza desconocida, llamadas hemopoyetinas que por vía humoral van a influenciar el funcionalismo de los centros hematopoyéticos.

Además de acuerdo a las experiencias de Morikawa y otras, parece efectiva la existencia de un antagonismo entre el sistema simpático y el parasimpático. En los animales en que se practicó la extirpación del simpático y fueron luego autopsiados, se vió una hiperactividad medular y por el contrario, cuando lo fué el parasimpático, la médula se presentaba de aspecto graso, con disminución de la hematopoyésis, en hipofunción (Devotos 1939).-

Vitaminas: Respecto del complejo B₂, ya hemos consignado su importancia al referirnos al factor extrínseco; su carencia da lugar a la aparición de anemias de tipo macrocítico.

También tendría mucha importancia en la leucopoyesis, trayendo su carencia una disminución de los granulocitos, con la posible terminación en cuadros de mielosis globales aplásticas.

Gyorgy, Goldblatt y colaboradores han provocado cuadros de este tipo en ratas con dietas

carenciadas en ciertos integrantes del complejo B₂, con el agregado de B₁, B₆ y lactoflavina. De ello deducen que hay un factor diferente del B₁, B₆, lactoflavina y demás conocidos, que actuaría sobre la maduración de las células del retículo endotelio formadoras de la sangre. Es decir, en la primera etapa de la hemocitopoyesis.

Vitamina M: llamada así por Day, formaría parte del complejo B₂. Langston y Day, logran producir, en el macacus Rhesus, cuadros de granulocitopenia con sus alteraciones correspondientes en médula ósea, mediante regímenes carenciados en complejo B₂. Luego fueron agregando los compuestos conocidos del complejo sin obtener ninguna mejoría; y en cambio con levadura y extracto hepático curaron.

Al respecto, se cita que en ciertas regiones rurales de Rusia, en que se dejan los cereales durante todo el invierno al aire libre, cubiertos solo por nieve y que luego en primavera se panifica, comiendo este solo alimento durante mucho tiempo, se presentan a continuación casos de aleupia.

Se interpreta ello considerando que la nieve al derretirse extrae o destruye la vitamina M.

(Talalajew - Migunow - Scharbe)

Se hacen extensivas estas conclusiones para "la granulocitopenia provocada por los Rayos X, los cuales producirían un consumo exagerado de vitamina M; siendo también eficaz la acción de los extractos hepáticos, que poseerían una buena concentración de la misma".

Acido fólico: de las experiencias y observaciones de estos últimos años surge que el ac. fólico de Williamson, que sería identificable con la vitamina B₁₂ (uno de los factores del complejo B), actúa sobre el sistema eritropoyético de la médula ósea.

Su carencia determina una anemia macrocítica, que puede acompañarse de trombopenia y leucopenia (Emet), siendo diferente del principio hepático antianémico que actúa específicamente en la anemia perniciosa.

No puede considerársele como sustituto de los extractos hepáticos en los casos de anemia perniciosa y aún más, "su uso exclusivo en ella, favorece la aparición de los síndromes neurológicos aún cuando el enfermo mejore su cuadro hematológico" Coronas 1948.-

Está indicado en los casos de anemias macro-

cíticas que no se beneficien con los extractos he
páticos purificados.

Vitamina C: Se aceptaba en general que su carencia
producía anemia. Esta se observaba ligada al cua-
dro del escorbuto infantil en niños de primera in
fancia especialmente o en infecciones crónicas del
adulto y del niño. En el mismo sentido se cita por
algunos autores a la vitamina P, citrina o hespe-
ridina.

Sin embargo estos conceptos se encuentran ac
tualmente en revisión.

Varela (1946) dice al respecto, citando luego
algunos datos experimentales: "es una anemia gene
ralmente hipocrómica, pero puede presentar todas
las variantes hematimétricas. Las observaciones
clínicas de Mettier, Minot y Torosend y también
una de Vaughan, parecerían bastante demostrativas
de que hay una relación de causa a efecto entre ca
rencia de vitamina C y anemia, aparte de la ane-
mia dependiente de las hemorragias. Este proble-
~~ma~~ ha sido revisado últimamente por Crandon y co-
laboradores y Lozner y colaboradores . De las ob-
servaciones experimentales de estos investigado-
res surge casi la evidencia de que el déficit de

ácido ascórbico no provoca anemia y que esta vitamina tampoco es necesaria para la regeneración de la hemoglobina en casos de anemia y deficiencia de vitamina C".-

El ácido nicotínico, sería eficaz en los casos en que coexisten transtornos intestinales; otros componentes del complejo B, como la piridoxina y la riboflavina se han mostrado eficaces en la experimentación (Foots) actuando en la regeneración de la hemoglobina, pero no se sabe aún si sus carencias son capaces por sí, de determinar anemias.

Para concluir diremos que de acuerdo a lo que venimos estudiando, fuera de las anemias determinadas por falta del factor extrínseco, las demás vitaminas que se citan como causantes de síndromes anémicos, están aún en estudio; afirmando unos, negando otros, el valor que su sola carencia puede tener en el determinismo de dichos síndromes; y resaltando como muy importantes las carencias alimenticias totales y en especial de hierro y proteínas.

Es claro que desde el punto de vista terapéutico no estará demás hacerlas, por su posible y

discutida acción sobre el funcionalismo de la médula ósea y por el estado general del enfermo

Etiopatogenia.

"Tan oscura y discutida como su patogenia, es la etiología de la afección".-

A veces puede descubrirse o sospecharse con serios fundamentos, cual ha sido la causa desencadenante. De acuerdo a ello se distinguen dos formas de anemia aplástica: la primitiva en la que el factor etiológico es totalmente desconocido; y la secundaria o sintomática a infecciones graves, intoxicaciones, irradiaciones y sustituciones del parénquima mieloide.

Frecuencia: Es una afección afortunadamente bastante rara. La estadística de Aubertin hasta 1927 consigna, con exclusión de los casos secundarios, 95 observaciones, cuatro personales. Casey y Taylor dan hasta 1931, 150 casos.

Pero en los últimos años se hacen observaciones al parecer cada vez con mayor frecuencia y especialmente de las formas secundarias. En el hospital de Niños de La Plata solo se han observado 2 casos además del que presentamos.

Edad: los cuadros de mielosis global aplástica se

presentan en su forma primitiva con predilección entre los 20 y 30 años.

Las observaciones extremas para ellos son a los 8 meses (caso de Cibils Aguirre) y 67 años (O'Malley Conrad).

Sexo: indiferente, sobre 96 casos de la estadística de Baize, 47 eran mujeres y 49 hombres.

Raza: no se han consignado diferencias raciales. Tampoco geográficas o climáticas; con excepción de las observaciones hechas por los autores rusos que consignamos mas adelante.

Antecedentes: generalmente persona sana; otras veces antecedentes de palidez, tendencia a las hemorragias, escleróticas azules (Vaughan) debilidad del mesénquima y constitución pobre (Baize), distrofias heredouéticas (Aubertin).

En otros, es dable comprobar entre sus antecedentes enfermedades infecciosas serias: (tifoidea, sepsis graves, tuberculosis, sífilis, fiebre reumática, gripe, difteria etc.); intoxicaciones o carencias severas y múltiples; disendocríneas, diabetes, etc.

Entre los familiares de estos enfermos han sido hechas observaciones muy interesantes.

Raviollo y Travella, en la hermana de una enferma con panmieloptisis encuentran leucopenia y un mielograma pobre en elementos granulados.

Natin y Da Rin, hacen parecida observación en un primo del enfermo; encontrando una disminución global de todos los elementos de la sangre.

Terreno: casi todos los autores están concordes sobre el particular, dándole principalísima importancia; aunque ello sea solo un argumento hipotético como dice Ferrata, porque se nos escapa la verdad.

Sería necesario un terreno particular condicionado por diversos factores, más o menos conocidos unos y que vimos en otra parte, totalmente desconocidos otros.

LA PATOGENIA: da cabida a todas esas ideas. La anemia aplástica es para algunos autores una enfermedad primitiva de la médula ósea, es decir es una mielopatía primitiva. Para Eppinger se trata de una insuficiencia medular funcional de orden constitucional.

Aubertin cree que lo fundamental no es la anemopoyesis, sino la hemólisis; sin embargo la mayoría de los autores disienten con ello, pues no se encuentra en estos casos un cuadro hemolítico de

tal magnitud.

Ferrata consigna la posibilidad de factores "mielotóxicos" que inhiben o destruyen la médula ósea, pero aún no se ha demostrado su existencia.

Dustin cree que los tóxicos que actúan son ve nenos nucleares que a pequeñas dosis excitan la re producción (arsénico por ej:) y que a dosis mayores la paralizan.

Y hasta se llegó a decir que los cuadros de agranulocitosis se deben a un mal metabolismo del ácido nucléico (Rustin)

Otros autores, en una posición intermedia, creen que sobre una médula ósea "congenitamente asténica", "hipoplásica", "inferiorizada" por factores congénitos o adquiridos de diversa naturaleza, actuarían tóxicos exógenos o endógenos lesionando las células primordiales llevándola así al cuadro de la aplasia.

Para el caso de los tóxicos exógenos, numerosos autores observan que las dosis más nocivas no son las mas elevadas, sino las repetidas (piramidon, sales de oro, sulfarsenol) cada varios días y sugieren que se produciría una hipersensibilidad medular frente al medicamento.

Análogo mecanismo se cita para los sulfoderivados y otros numerosos medicamentos .

Hemos citado mas adelante numerosos factores que intervienen normalmente en el complicado funcionalismo de la médula ósea (neurógenos, endócrinos, nutritivos, vitamínicos) y de cuyas alteraciones podrían resultar otros tantos factores patogénicos.

Naegeli cree que por diferentes mecanismos se podría llegar a un "agotamiento medular"; caso por ejemplo de las hemorragias frecuentes. Sin embargo no se acepta en general que dichas expoliaciones puedan por sí llevar a la aplasia; en la ictericia hemolítica, que es la situación más demostrativa, no se la observa. (Vaughan).

La anemia crónica, por hemorragia, como causa posible de anemia aplástica, podría ocurrir cuando coexiste con una particular predisposición congénita o adquirida para desarrollarla (Varela)

FORMAS SECUNDARIAS: Vamos a ocuparnos brevemente de ellas para luego hacer en conjunto el estudio del cuadro clínico.

Vimos que en las formas primitivas no se descubren en general antecedentes patológicos ni causa aparente de la afección y que lo contrario sucee

de en estas formas secundarias, pero a veces el problema es de muy difícil solución.

Al respecto Piaggio Blanco y P. Paseyro dicen:

"si bien en muchos casos, en que la afección obedece a una etiología neta (administración de neosalvarsán por ej.), se puede invocar una mielopatía tóxica, no existen hechos experimentales que puedan reproducir esas mielopatías tóxicas con dosis tan pequeñas de neosalvarsán; existen por lo tanto, en el organismo humano, causas predisponentes, que nos muestran, una vez más, las correlaciones que existen entre las formas sintomáticas y las formas esenciales".-

Consignadas las anteriores consideraciones, agruparemos a estas formas secundarias en cinco síndromes:

(	I	Agentes físicos	(	Radiaciones externas
(			(	
(			(	Radiaciones internas
(			(	
(			(	Benzol
(			(	Arsenicales
(			(	Sales de oro
(	II	Agentes químicos	(	Aminopirina y otros compuestos
(		y antibióticos	(	Sulfamidas
(			(	Estreptomina
(			(	Penicilina ? (agranulocitosis)
(			(	
(			(	Fiebre tifoidea, tuberculosis aguda y sub-
(			(	aguda, difteria, gripe, kala-azar, sepsis
(			(	crónicas, endocarditis lenta etc.
(			(	((Carcinomatosis, mieloma múltiple, linfogra-
(			(	nuloma maligno, leucemias.
(	IV	Suplantación del	(	Mieloesclerosis y mielopetrosis. Enfermedad
(		parenquima hemocito-	(	de Gaucher, de Niemann-Pick, de Schüller-
(		poyético.	(	Christian, anemia perniciosa.
(			(	
(			(	Enfermedad de Banti y síndromes Bantianos.
(	V	Hiperesplenía	(	Panhematopenia esplenopática o síndrome de
(			(	Doan y Wright; etc.-

Síndromes aplás-

ticos provocados por: (III Agentes microbia-

nos, virus, parásitos

1º.- Agentes físicos: radiaciones externas e internas.

Los rayos de Roentgen y las sustancias radiaactivas pueden actuar como estimulantes de la mádula ósea, pero es ella particularmente sensible de manera que en general producen efectos nocivos, con la aparición de diferentes cuadros hemáticos y hasta los más graves de tipo aplástico,

Los efectos de la irrradiación no dependen solo de las dosis, intensidad, amplitud del campo, duración de la irradiación y frecuencia con que se repite, sino también de la zona orgánica irradiada y de la susceptibilidad del paciente. (Dunlap - Goodfellow). Los linfocitos(y tambien los órganos linfoides) son las células hemáticas más sensibles a las irradiaciones y la linfopenia es el síntoma mas precoz, acentuado y constante de los originados por la radioterapia (Minot y Spurling), son manos sensibles los granulocitos, siguiendole luego los eritrocitos y tejidos eritropoyéticos y por último las plaquetas.

Martland, citado por Wintrobe, opina que la anemia aplástica es producida por las irradiaciones externas, mientras que las internas ori-

ginarían un efecto diferente.

Recordemos que estas últimas ingresan al organismo por vía oral (o parenteral) con ínfimas cantidades de sustancias radioactivas y que se almacenan en el esqueleto.

Sin embargo Wintrobe dice que el "constante bombardeo de la médula por los depósitos radioactivos de los huesos, que se mantienen activos durante años, producen finalmente degeneración fibrosa de la médula", de lo que resulta la aparición de un cuadro aplástico.

2º Agentes químicos.

Benzol: producto derivado del alquitrán de hulla y que se considera como una de las causas más frecuentes de la anemia aplástica.

Los síntomas tóxicos se presentan unas semanas después de la exposición, que es peligrosa en cualesquier grado, o luego de transcurrido mucho tiempo, incluso años.

La susceptibilidad medular es muy variable, lo mismo su reacción frente al tóxico. Puede dar además del cuadro aplástico, reacciones hiperplásticas y hasta de tipo leucémico con focos de hematopoyesis extramedular y esplenomegalia.

De la misma forma dice Wintrobe, la gran variedad de alteraciones que pueden acompañar a la intoxicación por benzol, sugiere que las diferentes formas de anemia aplástica, cuya médula presenta todas las variedades, desde la hiperplasia, hasta la aplasia completa, son fases del mismo proceso.

El cuadro hemático es en general de tipo aplástico, pero puede ser regenerativo o hemolítico.

En contra de que los sectores granulocítico y megacariocítico son los primeros y principalmente afectados, dando como síntomas iniciales hemorragias y ulceraciones, Wintrobe (1948) afirma que la anemia es la anormalidad que se encuentra con mayor frecuencia, siguiéndole luego en sentido decreciente la macrocitosis, la trombocitopenia y la leucopenia.

Resulta interesante el conocimiento de estos hechos, puesto que encontrándonos frente a tales anormalidades debemos precozmente instituir una terapéutica adecuada. Así tornaremos el pronóstico algo más favorable.

Arsenicales orgánicos: pueden determinar graves cuadros hemáticos llegando a la aplasia completa. Como lo hacen notar diversos autores y lo conseguimos mas arriba, no son las dosis más elevadas las más tóxicas sino las repetidas con intervalo de días y considerando la enorme desproporción entre el amplio uso de los arsenicales y el pequeño número de estos cuadros que se presentan, se inclinan a pensar que la producción de estos gravísimos trastornos se deben a una "idiosincrasia individual".

Otros sugieren que hay una verdadera sensibilización previa o que el núcleo bencénico es el único responsable. Ello explicaría los casos en que el cuadro se presenta con solo una inyección de arsenobenzol, ya que la sensibilización pudo haberse hecho con cualesquier otro medicamento que encierre dicho núcleo en su constitución. Análogo mecanismo sería aplicable a diversos compuestos.

Wintrobe consigna que se ha sugerido que: la desintegración "in vivo" de aquellos medicamentos, al poner en libertad sus constituyentes, permitiría la acción del benzol. En apoyo de es

ta ~~ep~~inión, continúa, puede afirmarse que no se han observado anemias aplásticas con el empleo de arsenicales inorgánicos. Sin embargo el arseniato potásico tiene un efecto depresor bien conocido del número de leucocitos y se han publicado intoxicaciones por arsénico inorgánico, con anemia y granulocitopenia en un caso y trombocitopenia en otro. En trabajos experimentales se han observado disminución en la producción de hematíes jóvenes después de la administración de arsénico y de ácido arsenioso. Por consiguiente actualmente no está justificado llegar a una conclusión respecto de la forma de acción de los arsenicales (Wintrobe 1948).

Citamos en otro lugar la opinión de Dustin, quién los considera venenos nucleares.

Podrían ser una de las causas de la alteración del metabolismo del ácido nucléico (Rustin) que Mitchell, citado por Wintrobe, observa también como consecuencia de irradiaciones.

Como hecho de interés práctico, en todos los pacientes que reciban arsenicales debemos pesquisar los síntomas de intolerancia: malestar general, decaimiento, prurito, exantemas,

fiebre prolongada, tendencia a las equimosis o hemorragias para suspender inmediatamente dicha medicación.

Sales de oro: son capaces de determinar cuadros de aplasia medular parcial, (serie granulocítica o megacariocitaria) o globales.

Tampoco acá parece existir una relación entre el cuadro anémico y la intensidad de las dosis. En los casos estudiados por Dameshk, citado por Varela, las dosis totales oscilaron entre 1 y 10 grs. En estos compuestos no entra el núcleo hemecénico en su constitución.

Cita Wintrobe que de un total de 28 casos publicados (1939) de discrasias por sales de oro, en 13 se observó anemia aplástica.

Otros compuestos. Cada día mas numerosos se describen como agentes etiológicos de la afección.

En primer lugar la aminopirina ("piramidón") y derivados; también numerosos analgésicos. Dinitrofenol, trinitrotolueno, xilol, causyth, barbitúricos, tiouracilo, tridione, athofan, stovarsol, bismuto, plata coloidal, mercurio, uretano e incluso pinturas para el cabello o insecticidas volátiles.

Por el gas mostaza que es utilizado en clí

nica (methy~~l~~ - Bis B. Chloroethyl Amine Hydrochloride) en el tratamiento de las leucemias, enfermedad de Hodgkin y policitemias, es de delicado uso pués las dosis tóxicas están muy vecinas a las terapéuticas.

Sulfamidas. Respecto de las sulfamidas parece ~~ser~~ que dáficilmente lleguen a producir cuadros aplásticos, máxime si tenemos en cuenta el enorme uso de ellas desde su aparición y las raras observaciones hechas. Contrasta con otros accidentes hemáticos que con relativa frecuencia suelen producir: anemia hemolítica, agranulacitosis, trombocitopenia etc. de exteriorización clínica y otras veces sin ella, leucocitosis y trombocitosis por ejemplo.

El mecanismo de acción de los sulfoderivados no es bien conocido, caben acá las mismas consideraciones que apuntáramos para los arsenobenzoles.

El efecto mielotóxico mediaría en los casos de administración de dosis elevadas y sobre todo muy prolongadas.

Otras veces es dable comprobar una verdadera idiosincracia o hipersensibilidad constitucional

que se manifiesta desde la primera toma o luego de varias, hipersensibilidad adquirida.

Como en el caso de los citados arsenobenzoles, acá también podría desarrollarse una sensibilización previa con compuestos de constitución química parecida, que contengan el núcleo benecénico. Su desintegración "in vivo" según la ya citada opinión de Wintrobe, pondría en libertad sus constituyentes, permitiendo la acción del benzol. Este es, para algunos autores, el cuerpo verdaderamente sensibilizante.

Por su parte Orbegozo cita la posibilidad de un mecanismo tóxico indirecto "por inhibición, con los sulfoderivados, de las síntesis bacterianas de ciertos factores hemopoyéticos".-

Para poner en evidencia la hipersensibilidad frente a las sulfamidas se han ideado numerosas pruebas, como en el caso de la aminopirina y otros compuestos; son ellas de tres tipos:

- a) Por ingestión: hay varias, la más difundida es la de Long, Havilland, ~~Edwards~~ y Bliss.
- b) Cutáneas: mediante ~~pruebas~~, intradérmicas, cutineaciones y más modernamente la de Leftwich, con plasma de una persona que reciba el compues-

to sulfamidado en estudio.

c) Mixtas: sensibilización de la piel con un preparado que contenga núcleos bencénicos y luego ingestión de sulfamidas.

Estreptomicina: También ha mostrado ser una agente agresor de la médula ósea, interruniendo acá como siempre la mayor o menor susceptibilidad de la misma y afectandose en forma parcial o global.

Benhamou y colaboradores, consignan hasta 1948, ocho observaciones de anemia aplástica en enfermos que recibían estreptomicina en dosis variables, entre 0.50 y 2 gr. diariamente en forma prolongada.

En una observación personal de dicho autor, se trataba de un niño de 11 años con mal de Pott que presentó además una meningitis tuberculosa. Recibía 2 gr. diarios de estreptomicina por vía intramuscular, habiendo mejorado su estado general presenta al trigésimo día un púrpura intenso y fallece a las 48 horas con el cuadro de una aplasia global . No consignan los autores si durante el tratamiento el enfermo presentó alguna manifestación de intolerancia.

Hacen notar además la relativa frecuencia de

granulocitopenia y la casi constante eosinofilia, alrededor del 80 %, que presentan los enfermos en el curso del tratamiento estreptomicínico.

Penicilina: Hemos de referir al respecto una observación de Spain y Clark (1946), hecha con toda reserva por sus autores, de agranulocitosis.

Es ella la única que encontramos en la literatura y nos parece interesante consignada porque es justamente la penicilina el antibiótico que ha mostrado tener menor toxicidad o dar lugar con menos frecuencia, a reacciones secundarias. Los trabajos experimentales y en especial los de Moeschlin y Frey demuestran que dosis muy superiores a las terapéuticas no determinan cambios cualitativos ni cuantitativos sobre las células sanguíneas ni sobre los órganos hematopoyéticos; tan solo parece actuar sobre los reticulocitos, en el sentido de ~~dis~~minuirlos.

"Dosis 80 veces mayores a las terapéuticas no provocan cambios de la estructura y del número de mitosis (éste previamente aumentado mediante una inyección de pyrifer) de la médula ósea y del bazo, respectivamente estudiados en frotis y en cortes".

La citada observación se refiere a un paciente sometido a una intervención quirúrgica (ceceostomía por cáncer) con 13.150 leucocitos y fórmula normal. Recibe antes de la operación 50.000 U. de penicilina y dos horas después otras 50000.

Al día siguiente presenta un rash macular eritematoso generalizado, interpretado por el dermatólogo como una dermatosis por sensibilización a la penicilina; esta se continúa administrando a la dosis de 20.000 U. cada tres horas.

En los días siguientes, al tercero, sube la temperatura a 40°, con pequeña infección en la herida operatoria; se cuentan 2.800 leucocitos con 15 % de neutrófilos apareciendo tumefacción del cávum y vesiculización del paladar; y al cuarto los leucocitos habían descendido a 100 por mm³, con 0 % de neutrófilos. Se interrumpe la medicación con penicilina, dándose sulfadiazina y una transfusión de 1.000 cc.; a las 16 horas se cuentan 6.000 leucocitos con fórmula normal y la temperatura desciende simultáneamente a 38°3.

Los autores no creen de ninguna manera que otra medicación que recibiera concomitantemente,

tuviera relación causal con la aparición de la agranulocitosis, así como tampoco la infección de la herida, en todo momento muy discreta. La aparición del rash cutáneo del mismo tipo que los observados en otros casos de sensibilización a la penicilina y el aumento de la tasa de leucocitos tras la interrupción de la misma parecen bastante significativos . (Guasch y col. 1948)

3º. Agentes microbianos

En el curso de infecciones graves se ha visto desarrollar una anemia aplástica. Se citan entre ellas a la tifoidea, tuberculosis aguda o sub-aguda, difteria, gripe, sepsis crónicas, endocarditis lentas, etc. sin embargo parece que muy rara vez ello ocurre según la opinión de Varela. Lo mismo en el kala-azar.

Es más probable que las diversas infecciones actúen disminuyendo la capacidad funcional de los parénquimas hemocitopoyéticos; estos órganos así "inferiorizados" serían más sensibles a las diversas noxas que finalmente los llevarían a la aplasia.

4to. Suplantación del parénquima hemocitopoyético. Reproducimos la opinión de Schilling, quien dice:

nos encontramos por regla general con parénquimas fisiológicos" que han sido suplantados, inhibidos y alterados por una invasión de masas extrañas. En la sangre periférica encontramos entonces, muchas veces, de un modo persistente, el tipo del cuadro hemático regenerativo pero insuficiente, porque los restos sanos todavía conservados trabajan intensamente".

Son numerosas las afecciones que por este mecanismo son capaces de dar cuadros periféricos de panmieloptosis. Lo más frecuente es la carcinomatosis metastática; los carcinomas de mama, próstata, pulmón, suprarrenales y tiroideos (Wintrobe) tienen tendencia a producir estas metástasis.

También se cita al mieloma múltiple, linfogranuloma maligno, leucemias.

A los procesos de mieloesclerosis u osteopatía condensante diseminada y las de osteopetrosis o enfermedad de Albers - Schönberg y a las enfermedades sistematizadas del aparato reticular: enfermedad de Gaucher, de Niemann - Pick, y de Schüller Christian.

En cierta forma corresponde a este grupo el cuadro aplástico de la enfermedad de Biermer.

5to. Hiperesplenía

Con el nombre de **síndrome de hiperesplenía** Naegeli caracteriza un cuadro, independiente de su etiología o patogenia, con **esplenomegalia crónica** y un cuadro hemático periférico de tipo **hipoplástico global o aplástico**.

En los casos en que aparece la **esplenopatía** como causa única patogénica de estos cuadros, se acepta que además de la acción inhibitoria que ejerce sobre los **órganos hemocitopoyéticos**, habría un probable secuestro o retención, con destrucción consecutiva de eritrocitos, leucocitos y plaquetas por parte del bazo (enf. de Banti y **síndromes Bantianos**, **panhematopenia esplenopática** o **síndrome de Doan y Wright**, etc.) Agrega Varela: "como la médula ósea revela un estado **hiperplástico**, se deduce que el equilibrio y **homeostasis** periférica se rompe porque predominan la retención y la **hemocateresis esplénica** sobre la **hemocitopoyesis medular**".

Es en estos casos en que surge la **indicación quirúrgica**; de ahí la importancia del **reconocimiento del síndrome de hiperesplenía**, es decir: **esplenomegalia**, **síndrome hemático aplástico**

o hipoplástico con médula ósea activa o hiperacti
va y siempre que el estudio general del enfermo
fundamenten tal decisión.

Sintomatología

Los cuadros que corresponden a la anemia a-
plástica, sea primitiva o secundaria, pueden pre-
sentarse en clínica de diversas maneras, siendo
en general dos sus formas habituales: a) la for-
ma aguda, semejando una agranulocitosis o una leu-
cemia aguda, cuadros por otra parte más frecuen-
tes y que corresponde a la atrofia mieloide aguda
de Ferrata, a la aleucia hemorrágica de Frank y
b) forma crónica, de curso lento y progresivo, es
la atrofia mieloide progresiva de Ferrata, la pan-
mieloptisis de Frank.

En nuestro caso se inició por un cuadro ané-
mico que se instala mas o menos rápidamente sin
manifestaciones hemorragíparas y afebril. Al res-
pecto es interesante recordar la opinión del mismo
Frank, quien sostenía que "debido a diferencias de
sensibilidad de los parénquimas hemocitopoyéticos,
a la naturaleza diferente de los agentes tóxicos,
o por modalidades particulares de reacción indivi-
dual, se producen a veces formas oligo o monosin-

tomáticas en las cuales, durante un tiempo variable, participa en forma exclusiva o casi predominante uno de los tres sectores de la médula ósea".

La mayoría de los autores hacen notar que el estado de salud anterior es generalmente bueno, como lo observáramos en nuestro caso. También comprobamos que en la iniciación de la enfermedad hubo un pequeño proceso infeccioso; a este respecto dice Wintrobe que "en los casos idiopáticos, la afección se inicia con frecuencia a partir de alguna afección febril".

FORMA AGUDA: Se caracteriza clínicamente por su rápida evolución, entre una semana a cuatro meses. Se inicia en forma brusca, aunque puede hacerlo también en forma insidiosa. El cuadro clínico evidencia la anemia intensa, las hemorragias y complicaciones infecciosas.

FORMA CRONICA: Se inicia en forma insidiosa siendo difícil precisar su comienzo, en una persona sin ningún antecedente mórbido; es más frecuente en el adulto, al contrario de lo que sucede en la aguda.

Su característica principal es la evolución prolongada, además el síndrome hemorrágico es discreto o tardío, lo mismo que las complicaciones

sépticas. La triada sintomatológica: anemia, hemo-
rragia e infección solo ofrecen para ambas formas
solo diferencias de grado.

La anemia: es intensa, ocasionando la anoxia co-
rrespondiente; hay astenia, lipotimias cuando el
enfermo trata de realizar algún esfuerzo, maréos,
ambliopía, anorexia, palpitaciones, disnea; etc.

Es notable la palidéz blanca de la piel y
mucosas, distinta del tinte amarillento de la a-
nemia perniciosa y de las hemolíticas, según lo
apuntan diversos autores.

Es interesante resaltar también que la in-
tensidad de la anemia es muy superior a la que co-
rrespondería a las pérdidas sanguíneas en caso de
haberse presentado ellas.

Cuadro hemorragíparo: puede ser la primera mani-
festación de la enfermedad pero ello no es lo ha-
bitual; es constante su hallazgo durante la evo-
lución y se traduce por hemorragias de nariz, bo-
ca, tubo digestivo, urinario, de útero (caso de
Erhlich) de piel: petequias, equimosis, sufusio-
nes, hematomas.

Las hemorragias retinianas, constantes para
algunos autores, no las hemos observado en nues-

tro caso. En la región glútea, como consecuencia de las inyecciones, se produjeron grandes hematomas y hemos comprobado el acierto de la observación de Chevallier, : hemorragias "gota a gota" tenaces, cuyo mejor tratamiento fué la compresión digital.

Para el citado Chevallier, el síndrome hemorragíparo no solo es la exteriorización de la plaquetopenia sino también de las alteraciones de los endotelios capilares; este daño podría ser ocasionado por las mismas noxas que actúan sobre la médula ósea.

Como límite clínico para la aparición de las hemorragias se dá una cifra aproximada de 40.000 plaquetas; "cuando el número es inferior aparecen hemorragias porque falta el elemento mecánico de los trombos plaquetarios y la consiguiente retractibilidad del coágulo dependiente de las plaquetas (hormonal por el "retractocima"); todo lo cual perturba la oclusión de las heridas aún más pequeñas". (Schilling)

Las infecciones: completan la triada sintomatológica. Pueden aparecer, como las hemorragias en cualesquier momento, siendo más frecuente que lo

hagan cuando la anemia es ya de cierta intensidad, esta observación hecha por numerosos autores la hemos comprobado en nuestro caso.

Otras veces por el contrario dominan el cuadro desde un comienzo, como en la aleucia hemorrágica de Frauk presentándose la clásica angina úlcero-necrótica de la agranulocitosis.

Las localizaciones infecciosas se hacen con mayor frecuencia a nivel de las encías, amígdalas, pilares, velo de paladar, faringe, en general como procesos úlcero-necróticos. El aliento es fétido y puede haber disfagia o disfonía. Sean estas u otras las localizaciones infecciosas repercuten seriamente sobre un **pobre** estado general.

Estas infecciones se ven favorecidas no solo por el derrumbe de las defensas consecutiva a la disminución de los leucocitos granulosa, sino que interviene también la falta de vitalidad, la desorganización y la aplasia de todos los tejidos del organismo, que sería la base de estas aplasias medulares. (Chevallier)

En nuestro caso las complicaciones infecciosas hacen su aparición pese al uso profiláctico que se inició precozmente con antibióticos: peni-

cilina y luego estreptomicina .

Los hemocultivos resultaron invariablemente negativos, bien ~~por~~ porque no existiese un estado septicémico o como consecuencia del uso de los antibióticos que impidieron el desarrollo de los gérmenes en los medios de cultivo.

Los valores críticos para la entrada en el síndrome agranulocítico - infección, necrosis- es tán comprendidos entre los 800 y 1000 leucocitos neutrófilos si se hace la caída en forma brusca y persistente. Los valores son inferiores en el caso de que la neutropenia curse en forma crónica; al respecto se cita las grandes neutropenias de la leishmaniosis ~~visceral~~ y de muchas hiperesplenias que cursan sin síndrome agranulocítico.

Se desconoce el mecanismo íntimo de las necrosis agranulocitarias, pero es evidente que son una consecuencia de la neutropenia; lo dicho vale también para el cuadro séptico.

Según la citada opinión de Chevallier se suma a ello la desorganización tisular.

"Toda caída brusca e importante de los neutrófilos determina, si se mantiene suficientemente (en realidad, por un tiempo variable según los ca sos), lesiones ~~nefróticas;~~ constituidas éstas, pueden ocurrir

tres eventualidades: 1º Aumento ulterior de los neutrófilos, los cuales quedan definitivamente por encima de los 1.000 (tratándose de neutropenias severas simples, es la evolución mas frecuente); las necrosis curan, aunque con retraso respecto al momento de sobrepasar los 1.000 neutrófilos (de la misma forma que necesitan tiempo para producirse cuando la cifra es inferior) y a menudo supuran. 2º Persistencia de tasas bajísimas, de neutrófilos (es la evolución corriente cuando se trata de aleucias); simultáneamente el cuadro séptico tiende a agravarse, las necrosis progresan y sobretodo cuando el curso de la enfermedad se prolonga, pueden presentarse brotes sucesivos de lesiones necróticas. 3º Transformación en una neutropenia crónica, constituida por brotes hemáticos de neutropenia severa, que alternan con fases de neutropenia moderada (este curso es espontáneamente bastante raro); coexisten alternativas de empeoramiento y de mejoría globales, curación lenta de las necrosis existentes y propensión al desarrollo de otras nuevas, especialmente en el lugar de aplicación de las inyecciones." Guasch y Raichs, 1948.

El resto del exámen clínico de estos enfermos no dá mayores datos y ellos, en general, están en relación con la triada anemia, hemorragia e infección.

La piel es intensamente pálida, rebalsando en ella las lesiones hemorrágicas. A veces ~~se~~ presentan, como lo observamos, edemas discrásicos que desaparecieron con las transfusiones.

En aparato circulatorio encontramos: hipotensión arterial, taquicardia y soplos anémicos. Por parte del aparato respiratorio nada de particular, salvo la disnea con polipnea. Pero puede ser el final de estos enfermos una determinación infecciosa a su nivel (bronconeumonía terminal) Aparato digestivo: suelen mantener los enfermos un apetito regular por algún tiempo sobretodo en las formas crónicas, luego se toman anoréxicos. El estudio del quimismo gástrico suele ser normal, sin embargo algunos autores consignan casos con hipoquilia y aún aquilia.

Sobre su estudio han llamado la atención entre ~~nosotros~~ A. Bianchi y B. Acevedo, quienes encuentran en dos de cuatro enfermos por ellos estudiados alteraciones: en uno había aquilia

[Handwritten signature]

mientras que en el otro por el contrario hiperquilia.

Wintrobe en cambio no encuentra alteraciones en numerosos casos por el estudiados; tampoco una imagen gastros cópica característica.

Hígado y bazo: en límites normales o ligeramente agrandados e indoloros.

Aubertin consigna casos en que el bazo se encontraba muy reducido de tamaño y esclerosado y Varela dice: el hallazgo de una esplenomegalia, debe sugerir la posibilidad de una forma secundaria o sintomática de una afección de sistema, como la leucosis aleucémica por ejemplo.

En un caso referido por Devotos, existía una gran esplenomegalia que se debía a la existencia de un gran foco esplénico de metaplasia mieloide comprobado en la autopsia, "verdadero intento inefectivo de reparación orgánica".

Esqueleto: su estudio clínico resulta negativo, lo mismo el radiológico. Sobre la utilidad del mismo, y en especial de este último, en diversas hemopatias, insisten diversos autores, pero en nuestro caso particular no nos dá datos de interés.

Sistema nervioso: sin particularidades, al contrario de lo que sucede en la anemia perniciosa a no mediar la posible eventualidad de un accidente hemorragico a su nivel, en cuyo caso dará la sintomatología correspondiente a su localización. El psiquismo frecuentemente perturbado: excitación, delirio, obnubilación por la anemia y hasta sopor y coma como consecuencia a menudo de hemorragias cerebrales.

Sentidos: en oído pueden existir perturbaciones dependientes de la anemia o de hemorragias. **Vista:** serían constantes para algunos autores las hemorragias retinianas con los trastornos correspondientes. Además puede observarse, según Vaughan, escleróticas azuladas, signo que considera como exponente de la debilidad general del mesénquima.

Hemos observado la aparición de un intenso prurito antes de cada brote purpúrico.

Sistema ganglionar: no existen en general adenopatías o ellas son muy discretas, (reacción linfoidea) salvo el caso de determinaciones sépticas a su nivel.

En orina se encuentra a veces hiperurubilina como lo comprobáramos; vinculada probablemente

a accidentes hemolíticos post-transfusionales o a la reabsorción de extensos hematómas que presentaba la enferma en las regiones glúteas como consecuencia de las inyecciones.

Sería constante para algunos la hiperfosfatúria e hiperazouria, índices de la desintegración de los tejidos.

El bilinógeno fecal está en cantidad normal.

Cuadro hemático: Se caracteriza por la disminución progresiva de los hematíes, leucocitos y plaquetas con ausencia total de signos de regeneración.

La sangre se presenta diluída en un líquido isotónico, (Chevallier) los glóbulos conservan en general sus caracteres normales y el plasma es claro, pues no hay hemólisis.

Hematíes: sorprende la intensidad de la desglobulización, el enfermo suele presentarse al primer exámen con cifras inferiores a los 2.000.000. Caso de Ehrlich con 200,000; Aubertin 300,000; Devotos, 440.000 y 550.000.

Por lo general los glóbulos rojos tienen aspecto normal a pesar de lo severo de la anemia; escasa o nula anisocitosis, sin policromatofilia;

no se observan granulaciones ni hematíes nucleados, escasos o nulos reticulocitos, menos del 1% cifra extraordinariamente baja si consideramos la intensidad de la anemia; el valor globular y la resistencia dentro de límites normales.

Sin embargo a veces puede encontrarse una ligera tendencia a la macrocitosis, especialmente en las formas agudas, con algunos hematíes inmaduros, discreta anisocitosis y poiquilocitosis (Thompson) y valor globular algo elevado (1.2 Cabot).

Lo mismo para la resistencia globular que la mayoría encuentra dentro de límites normales, han sido consignadas alteraciones. Ligeramente aumentada (O'Malley) o bien, disminución de la resistencia máxima con aumento de la mínima o resistencia máxima disminuida y mínima normal (Musser) esto último se explicaría por la falta de elementos jóvenes.

En los casos de evolución muy aguda, de carácter mielotóxico y sobretodo si se acompaña de una infección severa, no podría excluirse, para Ferrata, la posibilidad de una producción de hematíes anormalmente frágiles que condicionan signos de hemólisis.

El hecho de encontrar algunas formas inmaduras no debe invalidar el diagnóstico, pues como lo hace notar Devotos quién tuvo oportunidad de observarlo, pueden existir focos extramedulares de hemocitopoyesis que arrojan a la sangre, por su "característica falta de regulación", células inmaduras.

Por otra parte dichos focos no pueden suplir la perdida función medular y la anemia sigue su curso constante y progresivo, característica fundamental de la enfermedad que Di Guglielmo considera más importante aún que la ausencia de formas inmaduras.

También se debe considerar la posibilidad de pequeños islotes medulares hiperplásticos que arrojan a la circulación algunos escasos elementos jóvenes. Pero la regla es lo que Becard, llama "isocitosis", es decir la homogeneidad y falta de toda alteración cualitativa de los hematíes.

Como el descenso de la hemoglobina corre paralelo al de los glóbulos, el índice colorimétrico se conserva próximo a la unidad. Dicho descenso llega a cifras hasta del 10 %; el plasma es claro, no observándose hiperhemólisis o siendo

ella muy discreta en contados casos; no hay aumento de la bilirrubinemia y no se descubren hemolisinas.

"El contenido en Hierro del plasma suele ser superior al normal, así como el contenido de protoporfirina libre en los eritrocitos". (Wintrobe)

Glóbulos blancos: se observa constantemente una grave disminución de los elementos blancos; dándose como cifras medias las de 1000 a 3000. Ya que es en el sector mieloide el atacado, la leucopenia se hace a expensas de los granulocitos.

Esta granulocitopenia, lo mismo que la anemia y plaquetopenia, sigue un curso progresivo y constante.

No se observan formas jóvenes en general, índice claro de la falta de regeneración; los granulocitos son de aspecto normal, pero caben acá hacer las mismas consideraciones que anotáramos para la serie roja, es decir, la posibilidad de pequeños focos medulares hiperplásticos o extramedulares de metaplasia mieloide, que envíen a la sangre formas inmaduras en un intento de compensación.

La misma observación hace Aubertin respecto

de la aparición de linfoblastos.

Los granulocitos pueden llegar a cifras extraordinariamente bajas y aún a la desaparición total. Marval y Bomchil, observan un caso con 650 glóbulos blancos y todos linfocitos; Merklen, Gery e Israel, consignan la ausencia total de glóbulos blancos "aleucia" en un caso y en el que la prueba de la esplencontracción adrenalínica, dá lugar a la aparición momentánea de un número muy reducido de elementos: 700.-

La fórmula leucocitaria revela neutropenia absoluta y relativa intensas; con desaparición en general de los eosinófilos y basófilos. Linfocitos en cantidad absoluta alrededor de la normalidad y por consiguiente, intensa linfocitosis relativa 80 - 90% y hasta 100 % (caso de Marval) Pero a veces también linfopenia, especialmente si hay múltiples localizaciones infecciosas en los ganglios linfáticos o bien en los períodos finales: acitemia, es decir falta total de los glóbulos sanguíneos.

Los monocitos en límites más o menos normales o disminuidos. Di Guglielmo encuentra casos con monocitosis y células retículo endoteliales.

Esta monocitosis es interpretada como un signo de buen pronóstico en el curso de cuadros agranulocitarios, ya que trasunta un intento del S.R.E. de suplir la claudicación de los otros sectores hemopoyéticos; tanto que Julliard, citado por Arditi, expresa: " la agonía monocítica precede de cerca la agonía del enfermo".

Plaquetas: completa la triada hematológica la intensa trombopenia. Cifras de 50.000 son comunes y en algunos casos han llegado a la total desaparición.

Se recomienda hacer los exámenes y recuento en fresco en un líquido conservador, pues por su gran labilidad pueden sufrir alteraciones e incluso verse muy dificultada su observación en los preparados en seco.

Como consecuencia de la plaquetopenia el tiempo de sangría es prolongado, tanto a más , que en los púrpuras. Devoto da como término medio 30 minutos, pudiendo llegar en algunos casos a horas. En ello no solo intervendría la plaquetopenia, pues como lo hace notar Ferrata, en las formas crónicas en que la aplasia llega al máximo grado, el síndrome hemorragíparo es

poco acentuado; y citamos la opinión de Chevallier, para quién habría un estado de "capilarosis", expresión del ataque a los endotelios vasculares por las mismas noxas que desencadenaron la aplasia medular; "no es solamente una enfermedad sanguínea, sino vásculo-sanguínea".-

De todo ello resulta que la fragilidad vascular está aumentada y la prueba del lazo o de Rumpel - Leede es positiva.

El índice petequial de Göthlin, que permite fijar el grado de la anormalidad y estudiar sus modificaciones en el tiempo, dá cifras mayores de 12.

El tiempo de coagulación es normal o discretamente prolongada, de 10 a 20 minutos y la retractibilidad del coágulo, dependiendo de la suficiencia plaquetaria está ausente o es mala.

Mielograma: Es imprescindible su estudio en los síndromes aplásticos, ya que es "la expresión numérica de la composición citológica de la médula ósea" y por consiguiente, de su análisis, se obtienen los elementos de juicio necesarios para ratificar un diagnóstico basado en el cuadro periférico y además coopera eficazmente para esta-

blecer el diagnóstico diferencial con otras afecciones y hasta ilustra sobre datos de interés pronóstico para algunos autores.

Deben realizarse las funciones con frecuencia y en diferentes sitios para tratar de obtener una impresión de conjunto de la médula ósea, da la posibilidad de focos mieloides en distintos grados de actividad.

La cantidad de jugo medular extraído suele ser muy escasa, semejando una punción en blanco y encontrándose el material en la luz del trócar; o bien contener abundante sangre periférica. Hacen notar Castex y Pavlovsky la falta de dolor pese a una intensa aspiración que se efectúe; hecho que comprobáramos en nuestro caso y que consideran muy característico de las aplasias medulares, aunque dicen no exclusivo de ellas ya que puéde observarse también en el caso de metástasis neoplásicas.-

En los casos típicos de aplasia medular los frotis resultan extraordinariamente pobres en elementos celulares granulosos, como asimismo de la serie eritrocítica, habiendo desapatecido los megacariocitarios.

La transformación en médula grasosa es prácticamente total, persistiendo elementos celulares de aspecto linfoide, que son considerados como linfocitos por algunos autores y por otros como células endoteliales.

De este tipo aplástico, como veremos más adelante, fué el encontrado por nosotros, sin embargo parece que puede ser normoplástico e incluso hiperplástico. Al respecto dice Wintrobe: "En tales casos puede haber predominio de linfocitos sin que la fórmula diferencial sea muy anormal. En otros pacientes puede observarse una falta sorprendente de la madurez de los glóbulos rojos y blancos sin que se encuentre una médula formada casi por completo de mieloblastos, como en el caso de la leucemia mieloblástica "aleucémica". Por otra parte aunque sean abundantes las formas eritroblásticas primitivas no se encontrará el megalo-blasto de la anemia perniciosa".

Por su parte Ferrata hace notar que son justamente las células más inmaduras (hemocitoblasto y mieloblasto) las de más difícil hallazgo, hasta cierto punto excepcionales. Esto se debería a que la causa etiológica lesiona especialmente a

de todos los sistemas. Es también importante saber que de un modo accesimal o al aparecer periodos de mejoría o bien en los estadios de insuficiencia preagónica, el cuadro hipoplásico puede transformarse en un cuadro hemático leucemoide, el cual se desarrolla unas veces por una verdadera hiper-regeneración excesiva y otras por un mecanismo pseudo-regenerativo, debido a la movilización de las últimas formas juveniles". Schilling, 1947.

FORMAS CLINICAS: De acuerdo a su etiología y hechas las salvedades que en otro lugar consignamos, se reconocen formas primitivas y secundarias o sintomáticas; pero dado que en general, el cuadro clínico conque se presentan estas anemias es idéntico para una y otra forma, teniendo a veces solo alguna particularidad que en su momento consignamos, las consideraremos en conjunto.

Sea por una modalidad evolutiva o por la preminancia de algún síntoma, se reconocen las siguientes formas clínicas:

Forma aguda: como dijimos, corresponde a la aleucia hemorrágica de Frank, a la atrofia mieloide aguda de Ferrata y se caracteriza por la involu-

lución global y rápida de todo el parénquima mie-
loide.

Clinicamente encontramos: iniciación general
mente brusca, fiebre elevada, estado tóxi-infec-
cioso profundo, lesiones necróticas graves, anemia
intensa, hemorragias profusas precedidas a veces
de síntomas premonitores (gingivorragias discre-
tas, pequeñas metrorragias, etc.)

Evoluciona rápidamente en unas pocas semanas.

Forma Crónica: panmieloptisis de Frank, atrofía
mieloide progresiva de Ferrata; se caracteriza
también por la involución global de la médula ósea,
pero en forma lenta.

Clínicamente se exterioriza por el desarro-
llo de una anemia a marcha crónica, pero progre-
siva y fatal. Al cuadro anémico grave se asocian
síntomas de diátesis hemorrágica-purpúrica discre-
tos, siendo asimismo leves o tardías las complica-
ciones sépticas.-

Forma hemorrágica: de evolución aguda y frecuen-
temente secundaria, (benzol, arsenobenzoles,
preparados áuricos etc.) Predomina, como su nom-
bre lo indica, el síndrome hemorrágico.

Forma a reacción mieloide de Aubertin. En ella se

encuentran en la sangre células nuclea~~nas~~as de aspecto mieloblástico y focos de hiperplasia mieloide en la médula ósea, lo cual aproxima el proceso a cierta variedad de leucemia aguda (Barbaro)

Forma febril: sin otra característica particular que el cuadro térmico precóz y sostenido. Se observa según Devotos en un tercio de los casos.

Forma eritropénica pura: la verdadera anemia aplástica para algunos autores. Se trata de una aplasia parcial, que afecta al eritrón solamente, durante un largo tiempo. Dos años y medio en un caso de Moeschlin y Rohr, citado por Varela. Lleva a la muerte por anemización progresiva sin presentar complicaciones sépticas ni síndrome de diátesis hemorrágípara.

Esta forma oligosintomática, eritropénica, de las anemias aplásticas es comparable a las agranulocitosis y trombocitopenias, mielosis aplásticas parciales que se observan con relativa frecuencia. (Varela) El mielograma confirma la aplasia de la serie roja con integridad de las otras dos.

Diagnóstico

Se sospechará que se está frente a un cuadro de anemia aplástica cuando se encuentre una anemia grave, persistente, progresiva, sin ninguna otra sintomatología y que no responde a las medidas terapéuticas habituales y en la que incluso la transfusión sanguínea no obra una influencia favorable o ella es muy discreta y pasajera.

El exámen del enfermo solo revela, como dijimos, una intensa anemia y signos o síntomas dependientes de ella, a los que pueden o no sumarse, en un comienzo, los correspondientes a la leucopenia y plaquetopenia; es decir, lesiones úlcero-necróticas de mucosa bucal especialmente y diátesis hemorragípara.

El hemograma revela la triada característica: anemia, gránulo y plaquetopenia intensas y el medulograma nos informa sobre el estado real de los centros hematopoyéticos.

Sin embargo, no siempre este último y especialmente si no se repite y cambia el sitio de punción es decisivo en el diagnóstico, puesto que se puede caer en un pequeño islote hiperplástico que no revela la real capacidad de la médula ósea.

El resultado negativo tampoco autoriza a hablar con certeza de aplasia, pero como expresa Varela, la presencia de médula adiposa en zonas donde hay siempre médula en actividad (esternón, costillas, vértebras), es un signo de aplasia o por lo menos de hipoplasia; y agrega que, si el resultado de la biopsia puede ser dudoso para el diagnóstico de la anemia aplásica, es muy útil en cambio para excluir, como luego veremos, ciertas afecciones que se acompañan de un cuadro hemático de tipo aplástico.

Una vez establecido el diagnóstico de anemia aplástica, habrá que determinar si ella es primitiva, a lo que llegaremos por exclusión, o secundaria a: (a) tóxicos, irradiaciones, etc., o (b) afecciones que de diferentes maneras inciden sobre el funcionalismo medular,.

a) Dentro de este grupo se estudiarán prolijamente todas las causas etiológicas que ennumeramos, u otras posibles, que pudieron lesionar la médula ósea.

b) Caben acá todas las afecciones que reproducen total o parcialmente, el cuadro hemático de la anemia aplástica. El diagnóstico diferencial se

plantea con:

1º Leucosis agudas o sub-agudas: generalmente tie
nen adenopatías, hepatomegalia o esplenomegalia.
En las formas leucémicas la presencia de gran can
tidad de elementos inmaduros facilita el diagnóstiti
co . En las formas "aleucémicas" y especialmente
en las crónicas es mas difícil; es posible sin em
bargo encontrar algún ~~elemento~~ inmaduro en sangre
periférica. Sería útil la prueba de la esplenocon
tracción adrenalínica (inyección de 0.001 de adrene
nalina y recuentos cada 15 minutos) que permite
analizar mayor número de células. La plaquetope-
nia es discreta ~~o no~~ existe y la anemia no es tan
intensa. Hay signos de regeneración.

La eritrosedimentación ~~en~~ la anemia aplásti-
ca, aún en las formas crónicas, está muy accelera-
da y para Devoto es un dato de mucha importancia
en el diagnóstico diferencial con las leucemias
crónicas.

Además tanto en los procesos leucémicos, como
en cualesquier otro que curse con hiperplasia en
médula ósea, hay dolor en esternón y demás huesos
y falta en las ~~aplasias~~.

Punción ganglionar, mielograma.

2º En las suplantaciones del parénquima hemocito-
blástico es posible comprobar en un comienzo el ti
po de anemia leucoeritroblástica, es decir que a
las alteraciones anémicas propiamente dichas del
cuadro hemático, se agrega la presencia de célu-
las inmaduras de la serie roja y blanca: eritro-
blastos, normoblastos, mielocitos, metamielocitos,
y hasta mieloblastos (Varela) Además ~~es~~ frecuente
encontrar leucocitosis y signos de regeneración.
Cuando llevan una larga evolución, tanto que pue-
dan determinar una suplantación muy extensa y el
cuadro hemático de las aplasias, ya tienen signos
clínicos más o menos evidentes que los denuncian
y ponen sobre la pista del diagnóstico correspon-
diente. Se citan: carcinomatosis, mieloma, granuloo
ma, osteo-esclerosis, osteopetrosis . Entran tam-
bién dentro de este grupo la enfermedad de Gaucher,
de Niemann - Pick, de Schüller - Christian .

El mielograma es en todos los casos de gran
utilidad, colaborando también la biopsia de los
ganglios linfáticos, la radiografía de los hue-
sos, la punción esplénica etc., en otros.

3º En otras anemias reveldes secundarias es po-
sible mediante un prolijo estudio descubrir sus

agentes etiológicos, por ej: carencias graves y prolongadas, parasitosis, insuficiencia renal, etc. En general son hipocrómicas, con poiquilo y anisocitosis, leucopenia discreta o ausente, eosinófilos en límites normales o aumentados, sin plaquetopenia.

4° La agranulocitosis: se caracteriza por el ataque aislado al órgano granulocítico con relativa indemnidad de los otros dos, por lo menos en un comienzo. La anemia aún así es poco acentuada y no hay plaquetopenia, por consiguiente falta el síndrome hemorrágico-purpúrico.

5° Púrpura trombocitopénico: presenta un cuadro hemorrágico-purpúrico pero la intensidad de la anemia está en relación con las pérdidas sanguíneas; es de tipo hipocrómico, hay reticulocitosis y los leucocitos están en cantidad normal o aumentados, con desviación a la izquierda, índice de regeneración.

El mielograma, como en la agranulocitosis muestra el ataque a la serie correspondiente.

6° Anemia perniciosa: solo muy rara vez se presenta la duda. Podrían darse dos eventualidades: que la anemia aplástica de valor globular mayor

de 1, o que en una recidiva de la anemia perniciosa se presenta un cuadro de tipo aplástico.

Clinicamente comprobaremos en la anemia perniciosa: glositis, anaclorhidria y el síndrome neurológico, ausentes en la aplástica; además en el cuadro hemático de esta no hay hemólisis ni megaloblastos, ni tampoco macrocitosis, el mielograma confirma la ausencia de reacción megaloblástica y por último no obtenemos ninguna respuesta con los extractos hepáticos.

7°. En el síndrome de hiperesplenía nos encontramos con una esplenomegalia de naturaleza patológica diversa.

La anemia, lo mismo que la leucopenia y plaquetopenia no suelen ser tan intensas. La médula ósea revela una relación leucoeritroblástica normal, a veces hay indicios de hiporregeneración en los casos avanzados, pero al comienzo hay incluso una hiperplasia eritroblástica (Varela).

Evolución y pronóstico

En las formas primitivas con aplasia de la médula ósea la afección es inexorablemente fatal. Wintrobe consigna solo un caso de curación

y otro Furbetta y Ferioli.

La muerte se produce a las pocas semanas o puede retrasarse por unos meses, de acuerdo a la forma clínica.

En las crónicas suelen producirse remisiones espontáneas o terapéuticas, pero llega un momento en que fracasan todos los esfuerzos e incluso las transfusiones no obran ninguna mejoría y los enfermos, en forma algo más lenta, arriban al desenlace final que se produce generalmente por la acentuación progresiva de la anemia, por hemorragia o por las complicaciones infecciosas.

Se citan casos de muy larga evolución, hasta de 11 años, ligados probablemente a aplasias discretas.-

En las formas secundarias, con diagnóstico precoz y con médula normoplástica o mejor aún hiperplástica, el pronóstico es menos sombrío.

Del Symposium de hematología de Guasch y col. esquematizamos en un cuadro estadístico, que abarca del año 1941 al 1948 los casos de agranulocitos, "aleucia" y anemia aplástica tratados con sulfamidas, penicilina o ambas, pero especialmente con penicilina, sobre un total de 101 casos tienen:

Resalta en este cuadro el relativo buen pro
nóstico de los casos de agranulocitosis simple,
84 % de curaciones. Los casos **mortales** se debieron:
al tiouracilo,, ocho y uno probable, sulfamidas
dos; aminopirina **uno** y uno sin causa aparente. En
los casos de "aleucia" primitiva la mortalidad es
del 100 %, lo mismo para la anemia aplástica; pe-
ro acá cabía considerar el caso ya citado, de Fur-
betta, en el cual lo único que se comprobó fué una
amigdalitis y que no recibió ninguna medicación
que pudiera obrar como desencadenante y terminó con
la curación.-

En las formas de "aleucia" secundaria tene-
mos tres curaciones y dos muertes; es decir 60 y
40 por ciento respectivamente. En las de anemias
aplásticas llama la atención la frecuencia, 66 %,
con que se presenta el cuadro en forma primitiva.
En los tres casos secundarios se obtiene una cura-
ción y dos muertes.

Según Chevallier las formas a comienzo hemorrá-
gico son de mejor pronóstico que las con intensa a-
nemia, que revelarían el ataque masivo al eritrón.
Sin embargo Wintrobe no comparte este criterio y
cita una observación personal, secundaria al ben-

zot, con 900,000 glóbulos rojos y 850 leucocitos, por mm^3 y que terminó con la curación. La impresión del autor es que la mejoría es más probable cuando la anemia es macrocítica, por ser ello un posible índice de regeneración.

Para tener un control del poder regenerativo es de real importancia el recuento de los retículo citos y demás formas jóvenes.

Al valorar las cifras encontradas deberá tenerse presente que puede existir a veces una reticu locitosis patológica, sin el aumento correspondiente de los glóbulos rojos; o bien que la médula res ponda realmente en forma eficiente con una reticulo citosis que trasunta entonces una reacción de compensación, regulada en intensidad y calidad y seguida además de un aumento progresivo de los eritrocitos.

Finalmente diremos que para algunos autores, el estudio en serie del mielograma también permite hacer un pronóstico: "este se basará sobre el número total de elementos nucleados de cada serie y sobre la proporción relativa de elementos jóvenes en cada una de ellas. Las modificaciones del mielo grama ~~pueden~~ pueden a las de la sangre periférica " (Tzanck, Dreyfus, Paris, 1938).

Tratamiento

La base indiscutida del tratamiento está constituida por las transfusiones sanguíneas, a ellas se añaden diversos agentes terapéuticos que han sido propuestos por diversos autores. Entre ellos tenemos: Los derivados del ácido nucléínico, el sulfato de ademina y particularmente los pentanucleótidos. Estos agentes, llamados estimulantes de la eritropoyesis, son los más difundidos y usados; las dosis varían según los preparados y los autores que los aconsejan.

Actualmente parece sin embargo que se tiende a emplearlos menos y de hacerlo se eligen aquellos casos con médula hiperplástica (o al menos normoplástica) donde falta la movilización de los elementos, pues podrían según Guasch y col. agotar la médula ósea cuando el estado anátomo-funcional de esta es precario.

Las mismas consideraciones podemos hacerlas extensivas al absceso de fijación y a la pioterapia, ya que si bien excitan la producción de polinucleares, consumen una gran cantidad de éstos, con lo que se puede agotar definitivamente a la médula.

La inyección intraósea de alquitrán, método de Bernard, Codoelle y Guichené, con dosis de 1/3 a 1 cc de alquitrán y el injerto de médula ósea.

Extractos leucocitarios a las dosis de 20-50 cc. por día. Crema leucocitaria de Strumia, obtenida de la sedimentación de 1.500 cc de sangre, a las mismas dosis por vía intramuscular. Por vía bucal se aconseja el Extracto de médula amarilla de Armour en dosis de 0,50 a 4 grs. con las comidas y también el hígado de feto de vaca .

Transfusiones de sangre de leucémico o de policitémico, esta última llevaría a más de los elementos de reposición globular, factores estimulantes de la médula.

El ácido fólico y "vitamina M", serían útiles en las secundarias a irradiaciones. Otros autores obtienen respuestas favorables con piridoxina : 100-200 mgrs. diarios. También se ha aconsejado hacer extractos hepáticos con hierro, a dosis masivas.

Gibson cree haber sostenido durante largo tiempo a una enferma con pequeñas dosis de adrenalina diariamente.

Castex, con el fin de actuar sobre los cen-

tres vegetativos superiores de la hemocitopoyesis, hace inyecciones intratecales de líquido céfalo-rraquídeo de otra persona y de equino sin obtener mayores resultados.

Hormonas, por su probable acción estimulante. Weil cita el caso de una curación con pro-pionato de testosterona en un niño con criptorqui-dea. Además deberá investigarse en cada caso las posibles disfunciones endócrinas ya que según algunos autores estas disfunciones glandulares podrían ser, síno la causa directa de la enfermedad, los factores responsables del "terreno mórbido", que hace posible el desencadenamiento de estos cuadros por diversas causas.

La radioterapia a dosis estimulantes, de muy delicado empleo dado el estado de particular labi-lidad de la médula; las dosis recomendadas osci-lan entre 1/10 y 1/20 de la dosis eritema, según los autores.

La esplenectomía debe ensayarse para algu-nos unicamente en los casos de médula normal o hiperplástica. Sin embargo dice Ferrata que tal-vez sería posible que el bazo ocasionara una in-hibición celular total y que dicha terapéutica

debe continuar en estudio.

Whitby y Britton aconsejan la intervención si al cabo de seis meses de correcto tratamiento no se obtiene mejoría.

Sulfamidas: la primera comunicación del uso de ellas en un caso de agranulocitosis secundaria a la administración de piramidon, corresponde a Schur y Singer en 1937, quienes con prontesi obtienen su curación. Luego se multiplican las observaciones y los buenos resultados obtenidos con esta terapéutica, dándosele así cada vez mayor importancia a la lucha antiinfecciosa, hasta tanto la médula rebobre su poder cito-hematógeno.

Pero a pesar de todos los buenos resultados obtenidos debe recordarse que ellas por si mismas son capaces de lesionar la médula (además de su acción tóxica, hemolítica, etc.) y pueden ser reemplazadas ventajosamente por la penicilina. Es a partir de 1941 que se emplea y recomienda su uso, por su gran eficacia y por la falta de reacciones secundarias sobre los elementos sanguíneos o sobre la médula ósea sana o deficitaria, lo cual permite su aplicación "sin limitaciones en las dosis ni en el tiempo", según Guaschi y col. quienes agregan: "es discutible

si la acción beneficiosa de la penicilina en las neutropenias severas es consecutiva a su acción bacteriostática o bien a otros mecanismos. Practicamente tiene una acción sustitutiva de los neutrófilos, que facilita el desarrollo de defensas tisulares vicariantes y da tiempo a la reposición del cuadro hemático".-

La estreptomicina pueda reservada para los casos que más adelante puntualizaremos.

Caso clínico

H. Clínica N° 3378 - Sala I. H. de Niños. W.A.H. argentina, 15 años. Fecha de ingreso: 11 de abril de 1949.-

Antecedentes hereditarios; y familiares: sin importancia, hija única de padres sanos y jóvenes.

Antecedentes personales: nacida a término de parto normal; alimentación materna hasta los dos años, complementada desde los seis meses. Dentición, deambulación y puericia en épocas normales. Menarca a los 12 años, ciclo 3/30, menstruaciones sin trastornos, no habiendo sido alteradas por su actual padecimiento.- Diuresis y catarsis normales.-

Enf. anteriores: coqueluche, sarampión, y parotiditis

tis, todas antes de los 9 años, de las que curó bien. Hacen notar los padres que la niña siempre presentó una palidez llamativa.

Enf. actual: comienza aparentemente hace dos meses con fiebre, decaimiento general, dolores difusos de abdomen. Al día siguiente es examinada por una médico que diagnóstica "amigdalitis cúbica", medicándola con sulfadiazina, un gramo cada cuatro horas. Al subsiguiente día, por haber sobrevenido signos de intolerancia: malestar gástrico, estado nauseoso, astenia, se reduce la dosis a medio gramo y se suprime su administración 24 horas después, habiendo persistido aquellas manifestaciones hasta la última toma. En este momento el cuadro infeccioso había desaparecido.

Concomitantemente con este episodio y desde su iniciación, se observó una evidente palidez de piel y mucosas que fué acentuándose progresivamente sin que la niña presentara sintomatología subjetiva alguna, por lo que reanudó sus ocupaciones habituales (estudiante). Nunca había tomado con anterioridad sulfamidas.

Un mes después, en forma progresiva, vá agregándose a la palidez, dolores en miembros inferiores que se acentúan con la marcha, edemas na leolares, fatiga fácil psíquica y física, mareos.

No se comprobó fiebre ni escalofríos, la diuresis y catarsis conservaron sus características normales lo mismo el apetite; sin embargo la intensidad de la palidez llevó a su médico a solicitar un hemograma el cual arrojó el siguiente resultado:

Abril 11/49

Glob. rojos	1.200.000 por mm ³	P. Neutróf.	30 %
" blancos	4.000 "	P. Eosinóf.	1 "
Hemoglobina	20 %	P. Basófilos	0 "
Valor globular	0,94.	Linfocitos	68 "
		Monocitos	1 %

En estas condiciones ingresa al Servicio donde se levanta el siguiente estado actual:

Abril 12/49.- Enferma afebril en decúbito activo facultativo indiferente, de hábito normolíneo, con buen desarrollo pondo-estatural. Piel sana con intenso tinte anémico blanco pálido, sin manifestaciones purpúricas. Hipertrichosis generalizada discreta. No hay prurito. Elasticidad y turgencia buenas, transparentándose las venas superficiales. Ligero edema maleolar. Sistema ganglionar linfático superficial sin particularidades. Sistema óseo muscular sin anormalidades; no hay dolores óseos espontáneos ni provocados. Sistema

nervioso: Psiquismo libre, reflejos cutáneos-tendinosos conservados.

Cabeza: dolicocefalia, facies expresivas, cabellos castaños claros, abundantes y bien implantados. Ojos: pupilas céntricas, iguales y simétricas; motilidad extrínseca e intrínseca conservadas. Conjuntivas intensamente palidas. Boca: mucosas fuertemente decoloradas, halitosis, lengua saburral con impresión dentaria en los bordes. Amígdalas pequeñas, ligera congestión de pilares.

Faringitis granulosa. No hay lesiones úlceronecroticas ni manifestaciones de diátesis hemorrágica. Cuello libre, no existen adenopatías.

Tórax: bien conformado. Aparato respiratorio sin manifestaciones físicas ni funcionales, veinte respiraciones por minuto. Aparato circulatorio: taquicardia de 120 pulsaciones por minuto, pulso regular, igual, rítmico, tenso. Tensión arterial máxima 12, mínima 5,5; A la auscultación suave soplo sistólico de punta; desdoblamiento del segundo tono en foco pulmonar. Abdomen: blando, depresible e indoloro. Hígado: borde superior en quinto espacio intercostal a

nivel de la línea medleoclavicular, el inferior se palpa sobre la arcada condrocostal, de consistencia normal, liso e indoloro. No se palpa bazo, se percute en sus límites normales.

Caracteres sexuales secundarios bien desarrollados, genitales normales; diuresis de 1250 cm³ de aspecto normal. Deposiciones espontáneas de aspecto y consistencia normales.

Evolución, tratamiento y datos de laboratorio.

12/IV/49.-

Glob.rojos	1.000.000	por mm ³	P.neutrófilos	44%
" blancos	4,000	" "	P.eosinóf.	0 "
Plaquetas	40.000	" "	P.basófilos	0 "
Valor Glob.	0,90		Linfocitos	53"
Hemoglobina	18 %		Monocitos	2"
			Metamielocit.	1"
			Anisocitosis	
			Policromatofilia	
			Reticulocitos:	0,50%

Eritrosedimentación: 1era. h. 120 mm., 2da. h. 160 mm. Índice de Katz 100. Urea 0,20 grs.e/oo; Glucemia 0,95 grs. e/oo; Tiempo coagulación 8 min. Tiempo de sangría 3 $\frac{1}{2}$ min. Retracción del coágulo pre

sente, signo del lazo negativo. Grupo sanguíneo A, Rh positiva, Reacción de Wassermann y Kahan negativas. Mantoux positiva. Orina: reacción ácida, densidad 1016, residuo sólido total 37,28, cloruros 6, albúmina 0, sangre 0. Urobilina vestigios. Abundantes células epiteliales, algún leucocito, pocos filamentos, pocos cristales de oxalato de calcio.

13-IV-49. Datos de laboratorio. Medulograma: se obtienen preparados muy pobres en sustancia medular, el examen citológico solo muestra la presencia de plasmocitos de aspecto normal, muy escasos elementos mieloides inmaduros y algunos eritroblastos basófilos.-

Tratamiento: transfusión de 100 cc de sangre.

Penicilina 30.000 U.I.O. c/4 horas; extracto de hígado crudo, una ampolla; vitamina C 0,50; complejo B, 1 cc; clorhidrato de piridoxina 1 cc.; pentanucleótidos 5 cc. cada 12 horas; mientras no se consigne alguna variante es el que se realizará diariamente.

14-IV-49 y 15-IV-49, transfusión de 200 y 120 cc. respectivamente;

16-IV-49. La enferma que ingresó afebril, con

120 pulsaciones por minuto, no mostró elevación térmica hasta el día de ayer en que, en íntima relación con la tercer transfusión practicada, presenta una hipertermia de 40 ° que regresa recién hoy.

No se comprueba ictericia, siendo la orina de aspecto normal.

Han desaparecido los edemas.

17-IV-49. Datos de laboratorio: Bilirrubinemia directa no contiene indirecta 0,10 mg %, total 0,10 mg. ~~72~~-

Glob.rojos	1.150.000	por mm ³	L.neutróf.	36 %
" blancos	3.100	" "	L.eosinóf.	0 %
Plaquetas	120.000	" "	L.basófilos	0 %
Hemoglobina	22 %		Linfocitos	61 %
Valor Glob.	1		Monocitos	2 %
Relación eritroplásmática	10%		Metamielocitos neutróf.	1 %

No se observan formas inmaduras de la serie roja ni blanca. Reticulocitos 0,15 %. Índice colorimétrico 1,08; volumétrico 1 ; de saturación 1.-

Resistencia globular, hemólisis parcial 4 grs. o/oo, total 3.5 grs o/oo; Análisis de materia fecal: negativo para quistes y parásitos. Pre-

tidemia: albúminas 4,2 grs. %, globulinas 3,21 grs. %, total 7,41 grs.%, relación A/G: 1.30. Calceinia 9,8 mg.%. Transfusión de 50 cc. de san gre.-

19-IV-49.- Medulograma

Granulocitos neutrófilos	8	%
" eosinófilos	0	"
" basófilos	0	"
Linfocitos	49	"
Monocitos	0	"
Metamielocitos	2	"
Mielocitos	5	"
Promielocitos	1	"
Mieloblastos	0	"
Eritroblastos ortocromáticos	1	"
Plasmacellen	20	"
Células reticulares	14	"
Megacariocitos	0	"

20-IV-49. Enferma afebril, lúcida, algo intranquila, muy pálida, no hay síndrome hemorrágico-purpúrico excepto en el sitio de las inyecciones en que se observan extensas sugilaciones; no se palpan adenopatías ni tampoco bazo. No se comprueba angina úlcero-necrótica. Per-

siste la taquicardia y el soplo sistólico de punta, notándose además algunas extrasístoles. Se agrega al anterior tratamiento ácido fólico con hierro por boca. Transfusión de 50 cc de sangre.

21-IV-49 y 22-IV-49 transfusiones de 100 y 50 cc. respectivamente.

23-IV-49. Continúa en el mismo estado, pero desde ayer tiene febrícula, observándose además la aparición de gingivorragias muy pequeñas y un puntillado hemorrágico en el istmo de las fauces.

Odinodisfagia. En la piel del abdomen se comprobaba por primera vez la presencia de petequias que fueron precedidas de un intenso prurito.

Se eleva la dosis de penicilina a 50.000 U.

I.O. cada 4/hs. Transfusión de 100 cc.

Datos de laboratorio:

Glób.rojos	1.300.000 por mm	P.neutrófil.	36 %
" blancos	3.500 " "	P.eosinóf.	0 "
Plaquetas	100.000 " "	P.basófil.	0 "
Hemoglobina	20 %	Linfocitos	63 "
Valor globular	0,81	Monocitos	1 "
		Reticulocitos	0,06 "

Tiempo de coagulación: 8 min., de sangría 12 min.;

signo del lazo positivo franco; retracción del

coágulo presente.

Urobilina: 1.33 mg. en 1800 cc. de orina emi
tidos en 24 hs.

25-IV-49. Sigue igual. Transfusión de 100 cc. y

26-IV-49, se suspende la medicación con pentanu-
cleótidos por ocasionar intensas reacciones.

Transfusión de 100 cc.

27 y 28-IV-49. Transfusiones de 100 cc.

29-IV-49. Enferma febril, 39°, muy inquieta, ma-
lestar general, náuseas y vómitos, gingivorragias,
sensación intensa de frío. No hay angina úlcero-ne-
crótica, nuevas petequias hacen su aparición en
abdomen y extremidades. Hígado a un través de de-
do de la arcada costal. No hay esplenomegalia ni
adenopatías. Se insiste con el tratamiento ante-
rior, elevándose las dosis de penicilina a 100.000
U.I.O. cada 4 horas con el agregado de 1 gr. de
estreptomicina por día.

Datos de laboratorio: hemocultivos reiteradamen-
te negativos.

Glób.rojos	1.480.000 por mm ³	P.Neutróf.	34 %
" blancos	1.500 " "	P.Eosinóf.	1 "
Plaquetas	100.000 " "	P.Basóf.	0 "
Hemoglobina	26	Linfocitos	61 "

Valor globular	0,92	Monocitos	1 %
		Metamielocit.	2 "
		Plasma ce-	
		llen.	1 "

Transfusión de 100 cc.

30/IV/49. Fiebre con grandes oscilaciones llegando hasta 40°,5, declina el estado general, hay nuevas brotes petequiales, persiten las gingivorragias . No se palpa baze ni adenopatías. Hígado sin modificaciones. No hay angina-úlceronecrótica. Transfusión de 100 cc.

1,2 y 3/V/49. Continúa igual. Transfuciones de 250 cc., 200 y 250 cc. de sangre, respectivamente.-

4/V/49. Continua febril. Sin modificaciones del estado anterior. Se insiste con el tratamiento anterior, agregándose gluconato de calcio y vitamina K; por vía endovenosa y rutina por boca.

Datos de laboratorio: Hemocultivos negativos.

Glób. rojos	2.500.000 por mm ³	P.Neutróf.	26 %
" blancos	1.600 " "	P.Eosinóf.	1 "
Hemoglobina	45 %	P.Basófilos	0 "
Valor Glob.	0,90	Linfocitos	66 "
Plaquetas	90.000 por mm ³	Monocitos	4 "
		Metamielocit.	2 "
		Células plasmáticas	1 "

Transfusión de 250 cc. de sangre.

5,6 y 7/V/49. Transfusiones de 200, 250 y 250 cc. de sangre respectivamente.

8/V/49. Continúa igual. La mayoría discreta del cuadro hemático por las transfusiones, no se acompaña de mejoría clínica alguna.

Datos de laboratorio: Medulograma con idénticas características al anterior. Hemocultivos negativos.

Glób.rojos	3260,000 por mm ³	P.Neutrófilos	20 %
" blancos	2.000 " "	P.Eosinófilos	1 "
Plaquetas	110,000 " "	P.basófilos	0 ""
Hemoglobina	60 %	Linfocitos	77 "
Valor glob.	0,94	Monocitos	2 "

Reticulocitos 0,06 %.

9-V-49. Transfusión de 250 cc.

10-V-49. Continúa el estado febril y la declinación del estado general, aunque la piel y mucosas están mas coloreadas. Inapetente, pierde peso.

Grueso puntillado hemorrágico en faringe. Con frecuencia hace brotes petequiales precedidos de sensación pruriginosa. La piel del tronco y de las extremidades inferiores muy seca, descamando finas partículas epidérmicas. No hay adenopatías ni se palpa bazo. Hígado agrandado, se palpa el

borde anterior a tres traveses de dedo por debajo de la arcada costal. Se continúa con el mismo tratamiento, agregándose un hidrolizado de músculo estriado y médula ósea.

Se ensaya acetil colina por vía intramedular (0,01 gr) que ocasiona de inmediato tos intensa, angustia y gran taquicardia, todo muy pasajero. Transfusión de 250 cc.

11 y 12/V/49. Transfusiones de 250 cc. cada una.

13-V-49. Acetilcolina 0,03 intramedular y 250 cc de sangre por vía endovenosa.

15-V-49. Transfusión de 200 cc. de sangre.

16-V-49. Continúa la hipertermia, con grandes oscilaciones. El estado de las fauces ha mejorado ligeramente. Nuevos brotes purpúricos. Malestar general. Se añaden al tratamiento: adrenalina sublingual y foliculina por boca.

Datos de laboratorio:

Glób.rojos	3.700.000 por mm ³	P.neutrófilos	40 %
" blancos	2.700 " "	" eosinófilos	0 "
Plaquetas	100,000 " "	" basófilos	0 "
Hemoglobina	56 %	Linfocitos	59 "
		Monócitos	1 "

Tiempo de coagulación 2 min., de sangría 3 min.

retracción del coágulo mala, signo del lazo positivo. Hemocultivos negativos. Medulograma completamente aplástico. Se continúa con el tratamiento general y cada dos días se inyecta acetil colina intramedular en dosis crecientes 0.02 -0.05 y 0.10, las que invariablemente producen de inmediato tos seca, palidez, angustia, sensación de ahogo, náuseas o vómitos y pulso filiforme, todo de corta duración.

17-18-19-20 y 21/V/49. Transfusiones de 200, 200, 180, 200, y 200 cc. de sangre, respectivamente; son seguidas generalmente de malestar, escalofríos intensos, vómitos y elevación térmica.

23-V-49. Continúa febril, el estado general declina progresivamente; han aparecido lesiones úlceronecroticas de decúbito en la región trocanterica del lado derecho.

No hay angina úlcere-necrótica.

Datos de laboratorio: hemocultivos negativos.

Gl.rojos	3.800.000 per mm ³	P.Neutrófil.	20 %
" blancos	3.000 " "	P.eosinóf.	0 "
Plaquetas	140.000 " "	P.basófilos	0 "
Hemoglobina	70 %	Linfocitos	76 "
Valor glob.	0,92	Monocitos	3 "
		Células plasmáticas	1 "

Reticulocitos 0,11 %. Protidemia 7.01 gr %.

Orina: reacción ácida, densidad 1016, residuo sólido total 37.28 gr., cloruros 3.20 grs., albúmina vestigios, sangre reacción franca. Pocas células epiteliales, pocos leucocitos, abundantes hematíes.

Se suspende la administración de acetilcolina, continuándose con el tratamiento general indicado, penicilina y estreptomina.

28-V-49. Datos de laboratorio: eritrosedimentación: 1ra. h. 60 mm., 2da. h. 120 mm. Índice de Katz: 60.

Glób.rojos	3.420.000 por mm ³	P.neutríf.	32 %
" blancos	2.000 " "	P.eosinóf.	0 "
Plaquetas	140.000 " "	P.basófilos	0 "
Hemoglobina	68 %	Linfocitos	65 "
Valor globular	1	Monocitos	1 "
		Metamielec.	2 "

Reticulecitos 0,09 %

31-VI-49. Continúa la peoría. Transfusión de 250 cc. de sangre. Se suspende la estreptomina, habiéndose comprobado la inutilidad de su administración.

4 y 6/VI/49. Transfusiones de 200 cc. de san-

gre cada una.

8/VI/49. Desmejora en forma evidente. Aparecen mu
vas y extensas lesiones necróticas en ambas regio
nes glúteas, sitio en que se practicaron las inyec
ciones y también en cara lateral de muslo derecho.
Dichas lesiones son de gran profundidad, poco dolo
rosas y dan salida a tejidos esfacelados de gran
fetidez, sin signos de supuración.

No hay manifestaciones hemorrágicas. Higa-
do, o tres traveses de dedo de la arcada su borde
inferior. Bazo no se palpa. No hay adenopatías.
Se han espaciado tras transfusiones dado sus re-
sultados negativos y a veces francamente contra-
productores por la intensidad de las reacciones
que desencadenan. Se continúa con penicilina de
absorción lenta y el tratamiento general indicado.
Datos de laboratorio: hemocultivos negativos. Eri-
tro sedimentación 1ra. h. 100 mm.; 2da.h. 180 mm.;
I. de Katz 95.-

Glob.rojos	2.500.000 por mm ³	P.Neutróf.	24 %
" blancos	1.200 " "	P.Eosinóf.	0 "
Plaquetas	85 " "	P.Basófilos	0 "
Hemoglobina	48 %	Linfocitos	69 "
Valor globular	0,96	Monocitos	3 "
		Metamieloc.	4 "

Se realizó la prueba de la esplenoc^{on}trac^{ción} adrenalínica, obteniéndose un aumento de los elementos blancos, que llegaron a triplicarse, dentre de los primeros 60 minutos para descender luego a cifras algo inferiores a las iniciales. No se comprobó la menor alteración o variación en la fórmula leucocitaria, no apareciendo tampoco en ningún momento elementos inmaduros.

10-12-15-18-19-21-23-25 y 29/VI/49. transfusiones que oscilan alrededor de los 200 cc. casi siempre se observan las manifestaciones de intolerancia consignadas, a veces muy intensas.

4/VII/49. Sigue agravándose; las necrosis se extienden y profundizan dando lugar a intensos dolores que obligan al uso de morfina.

No hay síndrome hemorragíparo ni se comprueban ulceraciones bucofaríngeas, pero la decadencia orgánica es absoluta.

Datos de laboratorio:

Glób. rojos	1.500.000	por m.m ³	P.Neutróf.	24 %
" blancos	1.500	" "	P.Eosinóf.	0 "
Plaquetas	40.000	" "	P.Basófilos	0 "
Hemoglobina	27 %		Linfocitos	73 "
Valor glob.	0,90		Monocitos	2 "
			Metamielec.	1 "

Serie roja: hipocromía central y discreta poiquilocitosis. Reticulocitos 0,03 %

27 - VII - 49. Continúa la peoría.

Datos de laboratorio:

Gl.rojos	680.000 por mm ³	P.Neutróf.	25 %
" blancos	2.300 " "	P.Basófilos	0 "
Hemoglobina	9 %	P.Eosinófilos	0 "
Valor Glob.	0,75	Linfocitos	74 "
		Monocitos	1 %

Anisocitosis, microcitosis e hipocromía central.

No se observan reticulocitos.

31 - VII - 49 - Fallece.

- - - -

Comentarios

Hemos observado un caso de anemia aplásica con reiterados medulogramas de tipo aplástico total, presentado en una niña de 15 años de edad sin ningún antecedente morboso, excepto una habitual palidez discreta y desarrollado en forma lenta a partir aparentemente de un proceso infeccioso, febril, diagnosticado como amigdalitis y que curó en dos días, durante los cuales ingirió sulfadiazina en un total de 12 grs., siendo por otra parte la primera vez que tomaba un compuesto sulfamídico y que presentó intolerancia discreta a la droga.

No creemos sin embargo que ella sea la causante del cuadro, por cuanto la acentuación de su habitual palidez pudo comprobarse desde el momento en que se inició el proceso infeccioso, es decir que precedió a la ingesta de la droga. A pesar de ello y para tener un elemento más de juicio, realizamos la prueba de la hipersensibilidad sulfamídica de Leuftwich que dió resultado negativo.

Pensamos que se trata de un caso "criptogénico", en el que el proceso infeccioso de co-

mienzo fué ya una manifestación de la enfermedad. El respecto hace notar Wintrobe la frecuencia con que se observan cuadros infecciosos, a veces indeterminados, en la iniciación aparente de estas formas primitivas.

La sintomatología estuvo dominada por la intensidad de la anemia, a la que se agregaron luego, las extensas necrosis. El cuadro hemorrágico fué muy discreto en todo momento; se presentó con valores plaquetarios superiores al nivel crítico y desapareció en los estadios finales.

Las diversas medidas terapéuticas empleadas se mostraron particularmente ineficaces, no obteniéndose respuesta favorable alguna en ningún momento.-

Las transfusiones sanguíneas que mejoraron muy pasajeramente el cuadro hemático, no se acompañaron de una mejoría del estado general y pese a ser practicadas con todos los cuidados del caso fueron casi siempre mal toleradas.

La penicilina, empleada con el propósito de suplir la falta de defensas orgánicas, en dosis altas y sostenidas desde antes de toda manifestación infecciosa, no evitó que ellas hicieran

su aparición; pero quizás contribuyó con las transfusiones o prolongar la evolución de la enfermedad.

Cuando se presentó la infección y necrosis, como no se consiguiera regularizar el cuadro térmico ni con 100.000 U.I.O. de penicilina cada 4 hs. se agregó a ella , uná gramos diario de estreptomicina por vía intramuscular. Desgraciadamente no ocasionó ninguna mejoría.

Dado el posible efecto tóxico de esta droga, al contrario de la penicilina, debe reservarse según la opinión de Seligman y Wintrobe, compartida por Guasch y colaboradores y también por nosotros, para aquellos casos que no responden con rapidéz- unos ocho días- a la terapéutica penicilínica intensa y además para aquellos en que se descubre una infección secundaria resistente a la penicilina y sensible en cambio a ella.

Pese al resultado infausto de nuestro caso creemos que la terapéutica, hasta tanto se ~~sentrañe~~ todo le ignorado y sea dable encontrar un remedio realmente eficaz, debe basarse en los siguientes principios:

1º Mantener el número de los elementos sanguíneos mediante transfusiones que se repetirán con la

frecuencia que sea necesaria, hasta que la médula ósea en casos de evolución favorable, retome su función citohematógena. Las transfusiones deberán hacerse con todas las precauciones que la gravedad del enfermo lo requiere; es decir, pequeñas, gota a gota, sangre fresca, exacta determinación de la tolerancia con el objeto de descubrir, en cada oportunidad, la posible presencia de anticuerpos atípicos producidos por las repetidas transfusiones, analépticos cardiovasculares, etc.

2°. Administración abundante de todos los principios necesarios para la hematopoyesis: hierro, proteínas, hígado, vitaminas, etc.

3°. Antibióticos. Penicilina en dosis altas y sostenidas. Estreptomina en los casos que corresponda, lo mismo que otros antibióticos, Con ello tratamos de suplir la falta de defensas con la esperanza de que el organismo reaccione en forma favorable a nuestro tratamiento. Y finalmente:

4°. En cada caso se juzgará la conveniencia de otras medidas terapéuticas: pentanucleótidos, preparados hormonales de tiroides, hipófisis, glándulas sexuales, etc y aún la esplenectomía, de acuerdo al estudio clínico general del enfermo.

BIBLIOGRAFIA

- Acevedo B.-** Relación entre agranulocitosis y
prentesil. Anales Inst. Mod. Clínica
Médica. T. 18. año 1937.-
- Acuña M. y Orozco D.-** Tolerancia a frecuentes y
repetidas transfusiones. Rev. Ped. de
Córdoba, N° 19 - pág. 15.-
- Albores J. y Villa E.-** Hemopatías sulfamídicas.
Arch. Arg. Pediatría. T. 23;pág.291.-
- Arditi J.-** Agranulocitosis. Consideraciones clí-
nico-terapéutica. Diá Médico. 29 Sept.
1947.-
- Aubertin.-** Les anemies aplastiques. Nouveau Traité
Med. Roger, Vidal, Teissier.
- Barlaro.-** Estudio moderno de las anemias. Ateneo
1947.-
- Benhamou, Destaing, Cholal.-** Los accidentes san-
guíneos durante la estreptomycinoterapia
Diá Médico. Vol. XX/1948. Pág.3065 - La
Presse Med. N° 43. 1948.-
- Bergna L.-** Progresos terapéuticos en medicina in-
terna durante el año 1948. Hematología.
Prensa Médica Arg. N° 31- 5 Agosto/49.
- Bianchi A.E. y Acevedo B.S.-** Panmieloptosis y for-

mas vecinas. Revista de la A.M.A. mayo
15/39.-

Bickel, Durois-Feniere.- Agranulocytose et traite-
ment sulfamide . Rev.Méd.Guisse Ro-
mande. V.63, febrere 10/943.-

Black A, Stanbury .- Folic acid in agranulocytosis
Lancet, V.I. Junio 14/947.

Bodansky.- Enf. de la sangre y Hematologia. Edi-
torial Hispanoamericana 1942.

Boland y col.- The treatment of agranulocytosis
with penicillin. J.A.M.A. V. 130
marzo 1946.-

Bonduel y col.-Hemopatías sulfamidicas . Arch.Arg.
Ped. T.23. Febrero 1945.-

Britton C.G. - Reciente labor sobre anemias.Bol.
Med. Británico N° 8 y 9 año 1944.-

Bryson B, Bloom A.- Aplastic anaemia in Simmond's
disease. British Med. Journ. 4566. año 1948.-

Castex M.R.- Anemia aplástica. La Pr. Med. Arg.
10 de Junio 1915.-

Cameron J.- Edge J.R.- Agranulocytosis after sul-
phoneamide J.A.M.A.- V.20. 17 nov/45.

Corenas T.- Tratado de química normal y patológica
de la sangre. Editorial Ercilla 1948.

Chevallier P.- Les aplasies sanguines. Paris Med.

Arg. 1933.

Devotos C.- Panmieloptosis. Tesis 1939.-

Ferrata A., Gluglielmo G.- Le emopatie. Soc. Editora
Libreria 1939.

Feuchtinger.- Influencia de la hormona folicular
sobre los órganos hematopoyéticos.

Bib. Med. Int. III. 1943.-

Fitz- Hugh. The etiology and pathology of agranu-
locytosis. Am. Journ. Clin. Path. V.7
Nov. 1937.-

Furbetta D. y Beriolli S.- Síndrome di mielosis glo-
bale aplastica osteopatica trattata
con penicibllina. Il Policlinico V. 54
mayo 1947.-

Gyorgy, Goldblatt, Miller y Fulton.- Panmielopti-
sis con manifestaciones hemorrágicas
en ratas, de base nutritiva. Journ.
Exp. Med. Nov. 1937.-

Gougeret y col.- Agranulocytosis ou neutropénie
guénie par la penicilline et la vi-
tamina B₆ . Am. Derm. et. Syphil, N°
9 Sept. 1946.-

Guasch y col. - Symposium de hematología y hemote

rapia 1948. Editorial. M.Servet 1949.

Harrison y col.- Fatal aplastic anemia following
use of tridione and a hydantoin. J.A.
M.A. V. 132 - 7 sept. 1946.-

Jimenez Díaz C.- Nuevos aspectos de la hematología
Ed. Científico Médica año 1942 y
Trat. Pat. Med. T.IV, año 1942.-

Mackenzie I.A.- Penicillin in agranulocytosis.
Lancet. V.I. año 1947.-

Merikawa K.- Innervation autonome de la moelle
osseuse. Presse Med. N° 46 - año
1938.-

Nixon y col. - The treatment of agranulocytosis
with sulfadiazine. Am. Journ. Med.
V. 206 diciembre 1943.-

Orbegozo R.- Tratamiento de la agranulocitosis.
Día Med. 25-VIII-47.

Orrine J.- Anemias apásticas. Arch. Lat. Amer.
Ped. mayo 1939.-

Paseyre P.- Contribución de la citología en el
diagnóstico de las afecciones de la
sangre y de los órganos hematopoyé-
ticos. Edit. Médico-quirúrgica. año
1946.-

Piaggie Blance.- Las hemopatias. Editorial Científica . año 1944.-

Pittaluga.- Patología de la sangre y del S.R.E.
Ed. Cultural 1944.-

Ref. Carvallo: Nuevos aspectos de la hematología.
Acción del tioroides sobre el metabolismo de las grasas. Rev. Esp. de Biología. Varios artículos.

Schur y Singer.- Ein Fall von geheilter septischer Agranulocytose. Ref. en Wien Med. Wschr. V.87 - 1937.-

Tyson y col. - The value of penicillin in the treatment of agranulocytosis caused by thiouracil. Blood, V. I. enero 1946.-

Tzanck, Dreyfuss y Pacis. Valenr diagnostique et pronostique de la ponction sternale practiquée en serie. Se sang 1938.-

Vaughan J.- The anaemias. Oxford 1936.

Weil P.E. Aplasia infantil familiar con atrofia testicular. Soc. Med. Hosp. Paris 11 nov. 1938.-

Whitby y Britten.- Alteraciones de la sangre. Ed.

Salvat. 1949.-

Wintrobe.- Hematología clínica. Editorial Intera-
mericana 1948.-

[Handwritten signature]

Hernández

Don (114) Jajás -

Carey.

PRO SECRETARIO

[Signature]
RAFAEL G. ROSA
PROSECRETARIO

28-9-49
[Signature]