

# REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

Año XXI

San José, C. R. N° 237 Enero de 1954

Tomo XII

## ANEMIA APLASTICA

Dr. Mario Miranda Gutiérrez

### A. Definición y sinónimos.

Se aplica este término a un tipo de anemia caracterizado por disminución en la sangre circulante de los elementos que se originan en la médula ósea (eritrocitos, granulocitos, trombocitos), que es refractaria a todo tratamiento y que sólo alivia con transfusiones. En estos casos no hay asociada otra enfermedad de las que producen anemia secundaria, como nefropatía, hepatopatía, desnutrición, infecciones o enfermedades malignas. El estudio de la médula en estos casos pone de manifiesto grados variables de agotamiento medular. Sin embargo se han encontrado una serie de condiciones en las cuales el cuadro clínico y hematológico es similar y sin embargo el estudio de la médula evidencia una densidad celular normal o aún aumentada.

El término "Anemias Rebeldes Primitivas" se ha creado para englobar a la clásica anemia aplástica y a estos otros grupos, entre los cuales se incluye la mieloesclerosis, la anemia pseudoaplastica y la granulocitopenia crónica.

En esta breve comunicación nos referiremos especialmente a la anemia aplástica propiamente tal, que va acompañada de un agotamiento en la médula de las células precursoras.

La enfermedad se presenta en dos formas principales, idiopática o esencial y secundaria a ciertos venenos medulares.

### B. ANEMIA APLASTICA IDIOPATICA.

Se presenta con más frecuencia entre las edades de 15 a 30 años y puede tener una evolución crónica y otra aguda, que se manifiesta por fiebre, hemorragias y lesiones ulceronecroticas de las encías.

#### 1. Sintomatología.

Por lo general se inicia en forma insidiosa. Los síntomas pueden provenir de la anemia misma --con fatigabilidad, astenia, palidez-- o menos frecuentemente como consecuencia de la reducción de los granu-

locitos — infecciones, o de los trombocitos — síndrome hemorrágico.

El paciente se presenta con palidez cèrea. El peso por lo general se mantiene. Es poco frecuente la esplenomegalia. No se observan síntomas nerviosos ni atrofia de las papilas linguales.

## 2. Cambios en la sangre.

Eritrocitos: Aunque la anemia sea muy severa, el aspecto de los eritrocitos es normal. Por lo general no hay policromatofilia, punteado basófilo o eritroblastos circulantes. El porcentaje de reticulocitos es sumamente bajo; todos estos hechos traducen la ausencia de regeneración. En los estados finales el recuento eritrocitario baja a menos de un millón por milímetro cúbico.

El número de leucocitos está disminuido, a expensas principalmente de los formados en la médula ósea (neutrófilos y eosinófilos) y se produce una linfocitosis relativa que puede alcanzar hasta un 90%.

El número de plaquetas también baja hasta producir síndrome hemorrágico. Sin embargo se han observado casos en que a pesar de la notable disminución de las plaquetas no hay tendencia a las hemorragias. El tiempo de sangría por lo general está prolongado y lo común es encontrar el tiempo de coagulación y la fragilidad de los eritrocitos dentro de límites normales.

## 3. MÈDULA ÓSEA.

Según Leitner (3) la médula ósea de estos pacientes puede ser de cinco tipos. 1. Cambios ligeros con moderada desviación a la izquierda de la granulocitopoyesis y moderada hipoplasia de la eritropoyesis y trombopoyesis.

2. Marcada deficiencia de la maduración dando un tipo de médula promielocítica, frecuentemente con un aumento de los mieloblastos, desviación a la izquierda de la serie megacariocítica con megacariocitos formadores de plaquetas escasos o aún ausentes e hipoplasia de la eritropoyesis.

3. Aplasia de la médula hematopoyética con descenso marcado de los granuloblastos, eritroblastos y megacariocitos (que pueden desaparecer casi completamente) mientras que las células reticulares están aumentadas.

4. Aplasia total de la médula en que no sólo desaparecen las células predecesoras de las tres series formadas en la médula sino también las células reticulares.

5. Daño en la sangre periférica con destrucción en el bazo de los leucocitos, plaquetas y eritrocitos.

## 4. DIAGNOSTICO.

Las características hematológicas que fundamentan el diagnósti-

co son anemia, leucopenia y trombocitopenia. El mielograma, la ausencia de otras causas que producen anemia, el fracaso de los tratamientos, son otros factores que complementan el diagnóstico.

Las siguientes son para Wintrobe (5) las condiciones que pueden plantear un diagnóstico diferencial:

Las anemias de tipo mieloptísico (Hodgkin, leucemia, tumores metastásicos) con frecuencia se acompañan de leucopenia y trombocitopenia. La presencia en la sangre periférica de formas inmaduras de la serie roja o blanca debe sugerir la existencia de leucemia. La presencia de adenopatías o esplenomegalia sugiere enfermedades de Hodgkin y en estos casos el mielograma o la punción ganglionar o del bazo puede dar el diagnóstico.

En algunas ocasiones la púrpura hemorrágica puede dar un cuadro clínico similar, pero la existencia en esta afección de leucocitosis y signos de regeneración en los eritrocitos, y en último caso, una médula ósea con megacariocitos en cantidad normal o aumentada, disipan la duda.

En nuestro medio hospitalario la anemia aplástica podría confundirse con las anemias en último grado, a veces acompañadas por leucopenia, y causadas por anquilostomas y desnutrición. El diagnóstico diferencial lo establecería el hecho de que la anemia anquilostomiasis es de tipo microcítica hipocroma y no del tipo normocromico como en la anemia aplástica.

### C. ANEMIA APLASTICA SECUNDARIA

La anemia aplástica puede presentarse como consecuencia de la exposición a ciertos agentes físico-químicos que lesionan la médula ósea. En nuestro medio, poco industrializado es probable que este factor juegue un rol de menor importancia en comparación con otros países.

1. El benzol se señala clásicamente como uno de los tóxicos medulares desde 1897 (5) El benzol o benceno (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) se usa como disolvente de muchos productos así como en varios procesos industriales.

2. Arsenicales orgánicos. La neoarsfenamina, arsfenamina, sularsfenamina, mapharsen se mencionan entre los arsenicales orgánicos que con más frecuencia han producido anemias aplásticas. La importancia de este problema tiende a disminuir con el decreciente uso de estos preparados como drogas antisifilíticas.

3. Compuestos de oro. Se han señalado casos de anemia aplástica como resultado del uso de estos compuestos en casos de lupus, tbc, o artritis reumatoide.

4. Otros compuestos. Se han señalado casos de anemia aplástica a causa del uso del gas mostaza, bismuto, mercurio, etc.

5. Cloromicetina y anemia aplásica. La posibilidad de que la administración de cloromicetina produzca depresión de la médula ósea es ya un hecho establecido. W. Dameshek (1) se ha referido a este problema subrayando que si bien la proporción de casos en que se ha producido depresión de la médula es pequeña, la existencia de casos fatales debe obligar al médico a no usar esta droga sino cuando es indispensable.

La estructura química de la cloromicetina, que contienen un radical nitrobenzeno hizo plantear a Smadel (Cit por 1) la posibilidad de que la droga actuara como depresor medular, mucho antes de que aparecieran los primeros casos clínicos.

Entre los trabajos más ilustrativos referentes a la producción de anemia aplásica por la administración de cloromicetina están los de Wilson (4) y Erslev (2).

La acción de la droga se manifiesta sobre todo en tratamientos prolongados y va desde una depresión reversible hasta una aplasia medular irreversible, y fatal.

6. Radiaciones. Los tejidos hematopoyéticos junto con el epitelio noble de los ovarios y testículos son los más susceptibles de ser dañados por las radiaciones.

Las radiaciones capaces de dañar la médula son los rayos Roentgen y gama, así también como los alfa y beta.

Con el desarrollo de las armas atómicas las consecuencias de las radiaciones sobre el organismo van individualizando cada vez más un capítulo aparte en la medicina.

#### D. TRATAMIENTO.

El tratamiento consiste en transfusiones sanguíneas. En muchos casos este recurso permite sobrevivir prolongadas, aún de años. Se deben hacer las transfusiones necesarias como para que el paciente se sienta en buenas condiciones.

#### E. CASOS CLINICO-PATOLOGICO:

Caso Nº 1. D. R. M. 36 años, jornalero. Paciente que fué enviado del Hospital de Golfito con el antecedente de padecer gingivorragias desde quince días antes de su hospitalización en este lugar. A su ingreso en el Hospital San Juan de Dios declaró que desde 10 años antes sufría de pequeñas gingivorragias a las cuales no daba importancia. El examen físico: se trataba de un hombre en edad media de la vida en regular estado nutritivo, con palidez extrema de mucosas y conjuntivas y apariencia de estar gravemente enfermo. Presión arterial 110/50. gingivorragias, mucosas pálidas, herpes labial, soplo sistólico apexiano a la auscultación cardíaca, el hígado se palpó a tres traveses de dedo bajo el reborde costal en inspiración profunda, de borde cortante, algo sensible. Piel pálida con una que otra petequia.

Exámenes de Laboratorio: orina normal, VDRL y Khan negativos, examen parasitológico de heces; anquilostomas y trichuris trichiura. Proteinemia: proteinemia total 5.44 gms con 3.64 gms de albúmina y 1.79 gms de globulina. Protrombina de Quick 80% Tiempo de sangría 4 minutos.

En tres recuentos de plaquetas practicadas durante su hospitalización no se encontraron trombocitos.

El recuento de glóbulos rojos osciló entre 600.000 por mm<sup>3</sup> con 2.5% de Hb a su ingreso hasta 1.770.000 con 5 gms de Hb, valor máximo que fué alcanzado con transfusiones. Pocos días antes de su muerte el recuento dió 1.200.000 eritrocitos por mm<sup>3</sup> con 3 gm de Hb.

Los leucocitos oscilaron entre 1160 hasta 1840, con valores entre estas cifras en otros controles, con linfocitosis marcada alcanzando valores de 47%, 70% y 82% en los controles practicados.

Se practicó mielograma esternal que dió el siguiente resultado.

Células nucleadas por mm <sup>3</sup> .....	41.500
Megacariocitos por mm <sup>3</sup> .....	0
con la siguiente distribución	
Mielocitos neutrófilos .....	1.75%
Metamielocitos neutrófilos .....	0.50
Baciliformes . . . . .	1.75%
Segmentos . . . . .	0.25
Monocitos . . . . .	0.5
Linfocitos. . . . .	12.0
Plasmocitos . . . . .	13.75
Plasmoblastos . . . . .	0.75%
Normoblastos basófilos .....	5.25
Normoblastos policromatófilos .....	9.25
Normoblastos ortocromáticos .....	4.75
Células del estroma .....	49.25%

Este mielograma evidencia depresión notable de la serie megacariocítica y granulocítica, con disminución absoluta aunque no porcentual de la serie eritroblástica y aumento de los plasmocitos. Otro mielograma, practicado en la cresta iliaca pocos días antes de fallecer dió 16.500 células nucleadas por mm<sup>3</sup> con ausencia de megacariocitos en una distribución semejante de las diferentes series.

Una radiografía del tórax fué informada como reveladora de un moderado aumento de los diámetros cardiacos e imagen de éxtasis pulmonar.

Evolución y tratamiento. A este paciente se le practicaron siete

transfusiones que surtieron efecto benéfico pasajero. Su anemia se fué acentuando y su estado general empeoró hasta fallecer.

El siguiente es un resumen de los hallazgos en la autopsia: Cadáver pálido Corazón: manchas aquimóticas subendocardicas, dilatación de las cavidades. Cavidad abdominal: mucosa gástrica con tinteseudomelánico. Hígado: tumefacción turbia. Bazo: 70 gms. Pálido. Riñones: 260 gms ambos, tumefactos, pálidos. Al examen histológico hay necrosis de los túbulos contorneados y conservación del aparato excretor. Médula ósea externa: tejido abundante, denso. Examen histológico: tejido adiposo con escasísimas células mieloides y ausencia de megacariocitos.

Causa de la muerte: Anemia aplástica.

#### CASO Nº 2

B. R. A. caso Nº 37146. de 53 años de edad, jornalero, proveniente de Santiago de Puriscal. Paciente con antecedentes de tosferina y sarampión. Ingresó refiriendo que desde un mes atrás tenía debilidad general muy marcada, sofocación al hacer esfuerzos, pérdida del apetito, náuseas y vómitos ocasionales. Tiene episodios febriles precedidos de escalofríos y tos frecuente. Enflaquecimiento marcado. Refiere que desde 15 días antes de su ingreso tiene deposiciones alquitranadas.

Al examen físico se apreció un paciente enflaquecido, adinámico con palidez difusa marcada, con temperatura de 37.2, pulso 80, 14 respiraciones por minuto, presión arterial de 120/70, conjuntivas oculares muy pálidas, mucosas bucales muy pálidas, dentadura incompleta y en mal estado, tórax simétrico, examen pulmonar negativo; a la auscultación cardíaca se escuchó soplo sistólico apexiano discreto; abdomen, hígado y bazo normales, piel muy pálida.

Exámenes de Laboratorio. Orina normal, reacciones serológicas para lues fueron negativas, la búsqueda de hematozoarios en sangre periférica fué negativa, el examen parasitológico de heces sólo reveló huevos de trichuris trichlura; la reacción para sangre oculta en heces fué positiva.

El estudio hematológico reveló; glóbulos rojos 710.000 por mm<sup>3</sup>. 2.5 gms de Hb por %; 1.800 leucocitos, con la siguiente fórmula diferencial, Eosinófilos 3, juveniles 1, baciliformes 7, segmentados 25, linfocitos 58, monocitos 6. Se observó normocromia y ligera anisocitosis en los eritrocitos. Granulación tóxica franca en los granulocitos. Se encontró un eritroblasto por cada 100 leucocitos.

Un recuento de plaquetas dió 17.100xmm<sup>3</sup>.

Quince días después del primer hemograma se practicó un con-

trol de glóbulos rojos y hemoglobina dando 610.000 eritrocitos por mm<sup>3</sup> y 2 gms de Hb%.

Un mielograma practicado poco después de su ingreso dió:

Células nucleadas por mm <sup>3</sup> .....	10.000
Megacariocitos por mm <sup>3</sup> .....	0
Basófilos maduros .....	0.25%
Eosinófilos inmaduros .....	0.75%
Eosinófilos maduros .....	0.75%
Mieloblastos .....	0
Promielocitos neutrofilos .....	0.75%
Mielocitos neutrofilos .....	4.5%
Metamielocitos neutrofilos .....	1.5
Baciliformes .....	2.5
Segmentados .....	1
Monocitos .....	1.5
Linfocitos .....	22.25%
Plasmocitos .....	23.75%
Normoblastos basofilos .....	3
Normoblastos policromatófilos .....	5.5
Normoblastos ortocromáticos .....	5.75%
Células del estroma .....	26.25%

En el mielograma se observa claramente la marcada disminución de la densidad celular de la médula, con notable reducción de las series megacariocítica, granulocítica y eritroblástica, así como aumento de los linfocitos, los plasmocitos y las células del estroma.

Se practicó también exámenes radiológico del tubo digestivo que fué normal. Una radiografía del tórax sólo reveló acentuación de la trama en el lóbulo superior derecho.

Durante su evolución tuvo discretos y poco numerosos episodios febriles. Su estado general se fué comprometiendo y falleció 18 días después de su ingreso.

En la autopsia se encontró un cadáver pálido y enflaquecido, los hallazgos más importante fueron un miocardio muy pálido y atigrado, una infiltración melánica de la mucosa del tubo digestivo. El examen histológico de la médula reveló que estaba constituida casi exclusivamente por grasa.

En los casos presentados, la procedencia de los pacientes, la índole de su oficio y la ausencia de antecedentes hace más probable que se trate de casos de anemia aplástica idiopática.

#### F. COMENTARIO

El objeto de esta breve revisión es subrayar un capítulo más de

nuestra rica patología hematológica.

Desearíamos insistir en algunos aspectos del problema. A pesar de los límites difusos que tiene el grupo de anemias rebeldes primitivas, la anemia aplásica —sobre todo la esencial— forma una entidad bien delimitada.

Por demás está mencionar la importancia del estudio citológico de la médula ósea, no sólo en el diagnóstico diferencial sino también como índice para tratar de establecer un pronóstico partiendo de la intensidad del compromiso medular.

De fundamental importancia es llegar a un diagnóstico preciso, a fin de no cifrar esperanzas infundadas en los coadyuvantes de la hematopoyesis, tan en boga últimamente, y recurrir cuando antes a las transfusiones. La vitamina B12, el ácido fólico y el hierro no producen efectos apreciables.

De gran trascendencia, tanto práctica como especulativa, es el peligro real de que la cloromicetina produzca depresión medular de grado variable. Y a pesar, como ya se dijo, del pequeño porcentaje de casos con este tipo de complicación, los números no cuentan para el pobre individuo que es víctima de tal complicación como lo hace ver Demeshek.

Se señala la posibilidad (5) de que la médula ósea recobre sus funciones mientras se sostiene al paciente con transfusiones. El número de estos casos probablemente es pequeño, pero debe estimular a realizar un tratamiento completo y prolongado por medio de transfusiones en este tipo de pacientes.

Los casos clínicos que motivan esta comunicación son un claro exponente de las características de la enfermedad. Entre nosotros las escasas disponibilidades de sangre para los enfermos de salón crea un problema más en el tratamiento de estos casos.

#### G. CONCLUSIONES.

1. Se revisan los aspectos sobresalientes de la anemia aplásica desde el punto de vista etiológico, clínico, hematológico y terapéutico.
2. Se presentan dos casos clínicos en que se practicaron estudios de la médula ósea y en los cuales hubo confirmación anatómo-patológica.
3. Se insiste en la importancia del mielograma como medio diagnóstico.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Dameshek, W Chloramphenicol and the Bone Marrow. Blood 7: 755—756, 1952
  2. Erslev, A; Hematopoyetic Depression Induced by Chloramphenicol. Blood 8: 170—174, 1953.
-

3. Litner, S. J. Bone Marrow Biopsy. Grune & Stratton. New York. 1949
  4. Wilson, L. E.; Harris, M. S.; Hensteel, H. H. Witherbee. O. O.; and Kahan J. Aplastic Anemia Following Prolongued Use of Chloramphenicol. J. A. M. A. 149: 231-234, 1952.
  - 5 Wintrobe. M. M. Clinical Hematology. Third Edition. Lea & Fabiger. Philadelphia. 1951.
-