

EDITORIALES

METAPLASIA MIELOIDE AGNOGENICA

La hemopoyesis extramedular o metaplasia mieloide de causa desconocida que se asocia frecuentemente con mielofibrosis u osteoesclerosis es actualmente una entidad clínica y patológica bien reconocida. Fué HEUCK quien en 1889 describió un enfermo con osteoesclerosis generalizada, anemia, leucocitosis y hepato y esplenomegalia marcadas. Desde la descripción de dicho autor el síndrome ha sido motivo de controversia, basándose la discusión principalmente sobre si representa una leucemia o una variante, sobre si es un mecanismo compensador o secundario a una anomalía primaria del hueso o de la médula ósea, sobre si representa una respuesta reactiva a una toxina medular u otro tipo de injuria o, finalmente, sobre si es un trastorno mieloproliferativo que afecta a todos los elementos medulares.

Con motivo de la observación de 56 enfermos con metaplasia mieloide agnogénica del bazo realizada por LINMAN y BETHELL, estos autores subrayan que se trata de un cuadro clínico compuesto, sometido a amplias variaciones individuales. Es característica una historia larga de síntomas achacables a la anemia o a la compresión por un bazo masivamente aumentado de tamaño. Los principales hallazgos físicos lo constituyen la palidez, la esplenomegalia y, generalmente, hepatomegalia, pero sin aumento significativo de los ganglios periféricos.

El examen de la sangre periférica demuestra habitualmente una anemia moderadamente intensa de tipo normocítico y normocromico con ligera leucocitosis; aunque no es rara la leucopenia y tampoco es infrecuente ver un recuento leucocitario total moderadamente elevado, nunca se alcanzan las cifras que se ven en la leucemia granulocítica crónica. En la sangre periférica pueden verse también granulocitos inmaduros, incluso mieloblastos y progranulocitos en pequeños números; en la mayoría de los casos se aprecian hematíes nucleados, en general en pequeño número, aunque en ocasiones están muy aumentados; es corriente observar una discreta reticulocitosis sin signos evidentes de hemolisis.

Los hematíes exhiben una anisocitosis y una marcada variación en la forma que es casi siempre de grado moderado o marcado. Las modificaciones de los hematíes son a menudo suficientes para sugerir el diagnóstico. Se ha tratado de atribuir este fenómeno a la eritropoyesis extramedular, pero, sin embargo, parece más verosímil que la anisocitosis y poiquilocitosis representen una manifestación de un proceso proliferativo anormal. También son evidentes las anomalías de las plaquetas, que están frecuentemente aumentadas en número y ocasionalmente se aprecian cifras marcadamente altas; asociada a esta trombocitosis existe una morfología anormal de las plaquetas, lo que también se explica más verosímilmente sobre la base de un trastorno mieloproliferativo.

El examen de la médula ósea es esencial para diferenciar la metaplasia mieloide agnogénica de la leucemia mielode crónica; en efecto, la biopsia medular en la metaplasia mieloide agnogénica es generalmente hipocelular y frecuentemente fibrótica, pero un resultado normal o incluso de celularidad aumentada no es incompatible con el diagnóstico. De más importancia para la diferenciación es una ausencia de defecto en la maduración o la proliferación de un precursor inmaduro de un tipo celular aislado. Igualmente tiene importancia la frecuencia en la presentación de grandes masas de plaquetas en la muestra de médula.

Se requiere la demostración de hemopoyesis en el bazo para establecer con certeza el diagnóstico de metaplasia mieloide agnogénica. Sin embargo, en algunos casos, la aspiración o la biopsia esplénica sirve sólo como evidencia confirmatoria, y si tal proceder aparece como no aconsejable por cualquier razón, el diagnóstico puede hacerse sobre la base de los otros hallazgos, siendo la observación continuada en tales casos de la mayor importancia. Como la confusión es más fácil que se presente entre la metaplasia mieloide agnogénica y la leucemia granulocítica crónica precoz, la evolución de esta última nos revelará el verdadero diagnóstico antes de que el enfermo sea privado del beneficio de una terapéutica antileucémica específica, pero hay que reconocer asimismo los peligros potenciales del empleo de los agentes antileucémicos en enfermos con metaplasia mieloide agnogénica.

El tratamiento de la metaplasia mieloide varía de acuerdo con las manifestaciones de la enfermedad y, por tanto, debe individualizarse; en algunos casos sólo están indicadas las transfusiones; la radioterapia del bazo o la esplenectomía no son obligadamente tan perjudiciales para los enfermos como en un principio se pensó. En los enfermos de LINMAN y BETHELL hay tres que sobreviven a los dieciocho, treinta y dos y treinta y seis meses después de la esplenectomía sin efectos benéficos o adversos aparentes, pero con grandes aumentos en el recuento de plaquetas; en este sentido, CARTWRIGHT y colaboradores han subrayado este mismo fenómeno con la posibilidad de complicaciones tromboembólicas. La esplenectomía constituye una importante medida terapéutica en ciertos enfermos seleccionados con hiperesplenía secundaria, que se manifiesta generalmente por anemia hemolítica y con menor frecuencia por trombopenia; estos enfermos deben ser tratados con corticoesteroides y la decisión de la esplenectomía se hará sólo después de una cuidadosa consideración de todos los aspectos del caso individual, tales como la edad, grado de la esplenomegalia, estado de las plaquetas y extensión de la mielofibrosis u osteoesclerosis; debe subrayarse que la enfermedad básica no se influenciará beneficiosamente por este procedimiento; pero de todas formas, en lugar de la esplenectomía, la radioterapia esplénica debe tener valor en enfermos con esplenomegalia masiva y síntomas de compresión asociada, aunque hay que reconocer que esta terapia no tiene efectos, prácticamente, sobre las manifestaciones de hiperesplenía.

La terapéutica hormonal está indicada principalmente para aquellos enfermos con evidencia de hemolisis, y el tratamiento mantenido con pequeñas dosis puede ser muy eficaz para controlar la destrucción excesiva de hematíes y la consiguiente mejoría sintomática con disminución en las necesidades de transfusiones.

El fósforo radioactivo o la radiación total del cuerpo pueden ser útiles para suprimir la producción de plaquetas en los enfermos con trombocitosis marcada. No tienen valor otros agentes terapéuticos como la vitamina B₁₂, ácido fólico, cobalto y hierro.

La metaplasia mieloide agnogénica debe considerarse como una enfermedad progresiva y eventualmente fatal, aunque su pronóstico es mejor que el de la leucemia granulocítica crónica. En los 17 enfermos de LINMAN y BETHELL en los que se conocía la duración total de los síntomas y signos de la enfermedad, el curso de la misma ha oscilado entre uno y diecisiete años, cifra que va de acuerdo con lo referido por otros autores.

Al plantear la cuestión de "qué es la metaplasia mieloide", ya DAMESHEK subrayó que las células de la mé-

dula ósea pueden proliferar como una unidad o en masa, más bien que como elementos aislados. Este tipo de proliferación que afecta no sólo a las células hemopoyéticas, sino también a las del estroma con predominio de uno o más tipos celulares sobre los otros, explicaría los hallazgos tan diversos y las diferentes manifestaciones individuales. Por tanto, la fibrosis medular sería secundaria a la proliferación fibroblástica y la hemopoyesis extramedular el resultado de la proliferación y readopción de las multipotencialidades embriológicas de las células reticulares mesenquimales en el bazo y otros sitios. Se plantea, pues, ahora, si la metaplasia mieloide agnógena es una forma atípica de leucemia, posiblemente resultante de una injuria medular. Esta cuestión no puede contestarse con seguridad, pero la metaplasia mieloide parece pertenecer, o por lo menos estar íntimamente relacionada, a un grupo general de trastornos mieloproliferativos, entre los cuales pueden incluirse la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica, la trombocitemia esencial y la eritroleucemia. Hay que concluir que es un trastorno que se asocia con una proliferación de fibroblastos y de células reticulares multipotenciales indiferenciadas con eritropoyesis, granulopoyesis y trombopoyesis anormales en sitios extramedulares y que el estímulo básico para este proceso proliferativo continúa siendo desconocido.

BIBLIOGRAFIA

- CARTWRIGHT, G. E., FINCH, C. A., LOER, V., MOORE, C. V., SINGER, K y DAMESHEK, W.—*Blood*, 10, 550, 1955.
 DAMESHEK, W.—*Blood*, 6, 372, 1951.
 HEUCK, G.—*Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 78, 475, 1879.
 LINMAN, J. W. y BETHELL, F. H.—*Am. J. Med.*, 22, 107, 1957.

NUEVOS CONCEPTOS SOBRE LA ESTRUCTURA Y FUNCIONES METABOLICAS DEL HUESO

Con el advenimiento de la era atómica se ha reavivado el interés en cuanto a la investigación sobre la estructura y metabolismo del hueso. Este interés ha nacido, en parte, a causa de los peligros de radiación potencial por los productos de fisión radioactiva y, por otra, al disponer de radioisótopos de bajo coste que sirven para el estudio del hueso. Por ello, se han llegado a destruir conceptos largo tiempo mantenidos y sólo otros, muy pocos, han aparecido para llenar el vacío resultante. Así, estamos en posesión de más datos que conocimientos y más hechos que comprensión.

En tal estado de cosas es difícil construir una "historia" del hueso que sea sensata y, al mismo tiempo, exacta, y los conocimientos que vienen alcanzándose actualmente pueden servir como una estructura temporal, sobre la cual puedan reorientarse y planear los hechos obtenidos para el futuro.

NEUMAN y NEUMAN, de su revisión sobre los conceptos del metabolismo óseo, deducen cuatro postulados nuevos e importantes, aunque sin confirmar, y, así, manifiestan que la fisiología normal del hueso depende de los siguientes fenómenos:

En primer lugar, la absorción del calcio y los fosfatos en el tracto gastrointestinal. Como el suero está sobresaturado en estas sustancias, debe existir algún mecanismo activo de regulación de la absorción de dichos iones. Presumiblemente para la realización normal de este mecanismo se requiere la vitamina D.

En segundo término, la mineralización de las fibras colágenas. Es ya seguro que la colágena cristalina es la que inicia la formación de cristales en el hueso; lo que no se sabe es si la molécula colágena requiere un mecanismo de activación.

En tercer término, la transferencia continua de iones a través de la interficie de la solución cristalina. Aquí, los cristales del hueso "disponible" reflejan, por recambio iónico pasivo, la composición electrolítica de los líquidos corporales. Sin embargo, es necesario postular

que los osteocitos afectan activamente a la composición local de los líquidos. Los datos actuales señalan que la producción local de ácido cítrico, y posiblemente otros ácidos, por las células bajo el estímulo metabólico de la hormona paratiroidea, y posiblemente también de la vitamina D, sean los responsables del mantenimiento del suero en un estado de supersaturación.

En cuarto lugar, la formación, maduración y reabsorción continuas de las osteonas. Así como el curso natural de los hechos es hacia la mineralización completa, un estado de deshidratación inerte, las osteonas nuevas y en maduración proporcionan continuamente una reserva esquelética "disponible" de minerales, que pueden pasivamente actuar como "buffer" frente a las alteraciones en el equilibrio electrolítico.

Por último, y esto ya no es un postulado, la regulación de la composición electrolítica por la reabsorción selectiva en el riñón, con su control hormonal intrínscado.

BIBLIOGRAFIA

- NEUMAN, W. F. y NEUMAN, M. W.—*Am. J. Med.*, 22, 123, 1957.

ANEMIA HIPOCROMICA CON HIPERFERRICEMIA

Recientemente, HERRIGAN y colaboradores han observado dos casos con un tipo peculiar de anemia hasta el presente no descrito. La anemia se caracterizaba por ser refractaria a la terapéutica con los hematinicos conocidos, como el hierro, vitamina B₁₂, folacina y leucovorina; pero, en cambio, respondió máximamente a la administración oral de un extracto hepático líquido.

Los hallazgos hematológicos comunes a ambos enfermos eran los siguientes: El cuadro hemático periférico mostraba anisocitosis, poiquilocitosis y anisocromia de los hematíes; la concentración media de hemoglobina corpuscular era uniformemente baja y el volumen corpuscular medio oscilaba entre la micro y normocitosis. El estudio de la médula ósea demostró una hiperplasia roja con detención de la maduración eritroblástica, pero sin observarse un fenómeno similar al que se ve en la médula de los enfermos con anemia perniciosa no tratada. Por último, las concentraciones de hierro en el suero estaban elevadas, con un aumento muy marcado de la saturación del hierro ligado a las proteínas. En ambos casos la anemia era de larga duración y el estudio continuado no ha permitido encontrar una explicación adecuada de su presentación y persistencia.

Es indudable que estos enfermos presentaban un tipo especial de anemia que respondió a un factor existente en un extracto de hígado crudo y que previamente no había sido reconocido como esencial en la eritropoyesis humana. Y aunque el mecanismo de producción de esta anemia no está claro, algunas de las anomalías hematológicas observadas en dichos enfermos suponen una base para la especulación sobre la naturaleza de las anomalías metabólicas posibles en dichos enfermos. En efecto, la combinación de hipocromia de los hematíes, hiperplasia eritrocítica con disminución marcada en el número de normoblastos maduros en la médula ósea y cifras de hierro en el suero elevadas con aumento de la saturación del hierro ligado a las proteínas con depósito de hemosiderina en los tejidos, sugiere la existencia de un fracaso en la utilización del hierro para la síntesis de la hemoglobina, y al no ser utilizado este metal, entonces se deposita en los tejidos como hemosiderina.

En este respecto es interesante un enfermo con "hemocromatosis secundaria" que terminó fatalmente, referido por GOLDISH y AUFDERHEIDE con un cuadro hematológico prácticamente superponible a la descripción anterior y en cuya autopsia se encontró una cirrosis siderótica del hígado y hemosiderosis de otros órganos y tejidos. También GILLMAN y GILLMAN han descrito el

depósito de hemosiderina y cirrosis pigmentaria en las muestras de biopsia del hígado obtenidas de adolescentes y adultos con pelagra; en su estudio, encuentran diversos grados de depósito de pigmento férrico en el hígado en 82 de 92 sujetos con pelagra. Asimismo, otros autores (TURNER, SPIES y CHINN) habían descrito ya la presencia de anemia hipocrómica y/o microcítica en el síndrome de pelagra. Sin embargo, la anemia hipocrómica no ha sido relacionada con la presencia de hemosiderosis en el mismo sujeto; por el contrario, se atribuyó a la falta de hierro en un estado complejo de déficit nutritivo. No obstante, estas observaciones, junto con las respuestas mostradas por los enfermos de HERRIGAN y colaboradores, indicarían la existencia de un factor hasta ahora no conocido en el hígado crudo que es necesario para la síntesis de la molécula de hemoglobina; al faltar éste, entonces el hierro disponible se depositaría en los tejidos como hemosiderina, deserrrollándose al tiempo una anemia hipocrómica.

Por otro lado, ya CARTWRIGHT pudo provocar en animales sometidos a una dieta privada de piridoxina un síndrome caracterizado por anemia hipocrómica, anomalías morfológicas de los hematíes con dianacitos, hiperplasia eritroide de la médula ósea e hiperferricemia. Igualmente, SNYDERMAN y colaboradores vieron experimentalmente un tipo de anemia similar por déficit en piridoxina en un niño prematuro. HARRIS y colaboradores han descrito el caso de un sujeto adulto con

anemia hipocrómica que respondió sólo a la piridoxina; las semejanzas clínicas eran notables con los casos de esta comunicación, pero su diferencia esencial era que no respondió el extracto hepático líquido. Es de notar, que las fracciones activas obtenidas del citado extracto crudo de hígado no contenían piridoxina, según el análisis cromatográfico y espectrofotométrico.

Y, finalmente, por las posibles repercusiones patológicas que pudiera tener, es digno de citar el caso de un enfermo de KIRKETERP, quien mostraba una anemia hipocrómica refractaria al hierro y que respondió a un preparado de hígado crudo; veinte años después este enfermo desarrolló una anemia megaloblástica refractaria al extracto de hígado refinado, pero respondió satisfactoriamente a la folacina.

BIBLIOGRAFIA

- CARTWRIGHT, G. E.—Blood, 2, 111, 1947.
GILLMAN, J. y GILLMAN, T.—Arch. Path., 40, 239, 1945.
GOLDISH, R. J. y AUFDERHEIDE, A. C.—Blood, 8, 837, 1953.
HARRIS, J. W., WHITTINGTON, R. M., WEISMAN, R. y HERRIGAN, D. L.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 91, 427, 1956.
HERRIGAN, D. L., WHITTINGTON, R. M., WEISMAN, R. y HARRIS, J. W.—Am. J. Med., 22, 99, 1957.
KIRKETERP, P.—Acta Med. Scand., 151, 213, 1955.
SNYDERMAN, S. E., HOLT, L. E., CARRETERO, R. y JACOBS, K.—J. Clin. Nutrít., 1, 200, 1953.
SPIES, T. D. y CHINN, A. B.—J. Clin. Invest., 14, 941, 1935.
TURNER, R. H.—Am. J. Med. Sci., 185, 281, 1933.

SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica, Clínica del Hospital Provincial, Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

SESIONES DE LOS SABADOS. — ANATOMO-CLINICAS

Sesión del sábado 12 de mayo de 1956.

CIRROSIS DE HANOT

Doctores MIÑÓN y ARRIETA.—El enfermo que presentamos es muy interesante. Se trata de un hombre joven de veintidós años, J. G. P., natural de Alcollarín (Cáceres), que ingresó en el Hospital General, en el Servicio del doctor MIÑÓN, el último día del año pasado.

El resumen de la historia es el siguiente:

Hace diez años nota la aparición de un bulto, en hipocondrio derecho, del tamaño de un huevo de gallina, que es doloroso, teniendo fiebre y escalofríos.

Diagnosticado de paludismo, es tratado durante cinco años con quinina en cuanto la aparece los accesos febriles.

A los cuatro años, estando trabajando, le sobreviene una copiosa hematemesis y melena apareciendo ascitis; reposo y dieta sin sal; a los dos meses el enfermo vuelve al trabajo.

El médico que le asistía le encuentra un bazo muy grande y duro y le aconseja su extirpación; pero como el enfermo se encontraba bien siguió su vida normal durante seis años; por entonces el bulto de hipocondrio derecho había desaparecido, aunque de vez en cuando sentía un dolor sordo en dicho sitio.

Hace siete meses ingresa en el servicio militar y a los dos meses se pone amarillo, con escalofríos y fiebre alta, teniendo a los pocos días hematemesis, melenas y reapareciéndole la ascitis y la fiebre.

A los dos meses tuvo nueva hemorragia, un mes más tarde otra y a finales de noviembre la última.

En el momento del ingreso tiene buen apetito y las heces son escasas, de color claro, formadas. Orina poco y de color icterico.

Antecedentes: Nada que reseñar.

Exploración clínica.—Enfermo en buen estado, con tinte muy icterico de piel y conjuntivas. En cuello, ingurgitación venosa con salto vascular en carótidas y horquilla supraesternal.

Llama la atención la falta de barba, ausencia del vello en axilas y la distribución horizontal del vello pubiano.

Tórax y corazón, normal.

Abdomen: Vientre de batracio, circulación colateral y oleada ascítica. El bazo se palpa seis traveses de dedo por debajo del reborde costal, duro y no doloroso.

El hígado no se palpa.

Edema pretibial en ambas piernas.

De análisis y pruebas complementarias tan sólo disponemos del hemograma, ya que el enfermo permaneció durante las vacaciones de Navidad.

El análisis presentaba una anemia de 3.400.000 con V. de S. de 84 a la primera hora, 100 a la segunda y con un índice de 67.

Existía una leucopenia de 3.300, de los cuales el 63 por 100 son neutrófilos, correspondiendo el 37 por 100 a adultos y el 26 por 100 a cayados, 28 linfocitos y 9 monocitos.

Curso de la enfermedad: Al enfermo se le instauró, desde su ingreso, un tratamiento con vitamina K, aminoácidos y 1 gr. de terramicina al día y dieta sin sal, encontrándose el enfermo muy mejorado.

El día 9 de enero el profesor JIMÉNEZ DIAZ, en su visita, llama la atención sobre la fiebre, la ictericia y la