

aumento de la permeabilidad que se producen en el ataque de asma con el paso de plasma a los alvéolos y la consiguiente reducción de la superficie respiratoria. Asimismo a esa reducción de la oxigenación se suma muchas veces, por la congestión capilar y el edema intra o extraalveolar, un obstáculo hidrodinámico con su repercusión sobre el corazón (BUSINCO). Pues bien, si todas estas circunstancias llevan a determinar una sobrecarga ventricular, mucho antes que ésta pueda ponerse de manifiesto por los signos electrocardiográficos que más frecuentemente la definen, puede ser el estudio de la onda U (alteraciones indicadas en el apartado II y III), en un electrocardiograma aparentemente normal, la que nos anuncie el padecimiento precoz ventricular.

En edades más avanzadas (senilidad media) esta consideración tampoco debe descuidarse, aunque se comprenderá que un enfermo de este grupo, con una edad de sesenta y cinco a setenta y cinco años, el proceso determinante ya ha tenido tiempo suficiente para acusar a ese corazón de su sobrecarga, por medio de signos clínicos y electrocardiográficos bien definidos, que lentamente ha venido padeciendo.

En la alta senilidad, en donde casi el 100 por 100 de los electrocardiogramas tienen una significación "anormal", por lo menos en latencia, se comprendrá el mínimo interés que puede tener el estudio de la onda U.

VII.—Finalmente, un último aspecto de esta revisión es el valor de la onda U en el "electrocardiograma metabólico", recientemente estudiado y publicado por WUHRMANN y NIGGLI, entrando a formar parte de lo que tan acertadamente se ha llamado "parte metabólica del E. C. G.", como son las ondas y segmentos S-T, T, U, teniendo un gran valor en las diselectrolitemias, en las cuales, la onda U está aumentada según y proporcionalmente a la altera-

ción electrolítica (potasemia), y más o menos fusionada con la onda T, según los estudios de LEPESCHKIN, SURAWICZ y HOLZMANN.

BIBLIOGRAFIA

- CORABOEUF, E.; DISTEL, y BOISTEL, J.—*Potentiels cellulaires des tissus conducteur et musculaire du cœur*.
 FURBETTA, D.; BUFALARI, A.; SANTUCCI, F.—*La parte finale del ventricolo-gramma (onda U e tratto TU) e la sindrome dei muscoli papillari*. Roma, Società Editrice Universo, 1955.
 FURBETTA, D.; SANTUCCI, F.; BUFALARI, A.; SOLINAS, P.—*Circulation*, 14, 859, 1956.
 GENTILE, C.—*Rev. Argent. de Cardiol.*, 19, 270, 1952; 20, 133, 1953.
 GROEDEL, F. M., e HILLER, M.—*Exper. Med. & Lurk.*, 8, 187, 1950.
 HILL, A.—*Lancet*, 2, 979, 1939.
 HOLZMANN, M.—*Cardiologia*, 14, 94, 1949.
 HOLZMANN, M.—*Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. Forsch.*
 KEMP, R. L.; SURAWICZ, B.; BETTINGER, C.; GOTTLIER, H.—*Circulation*, 15, 98, 1957.
 KLOPPE, W.—*Ztschr. Kreislaufforsch.*, 41, 937, 1952.
 LAMBERT, J.—*Circulation*, 15, 102, 1957.
 LAMBERT, J.—*Circulation*, 14, 1.129, 1957.
 LEPESHKIN, E.—*Circulation*, 15, 77, 1957.
 LEPESHKIN, E.—*Modern Electrocardiography*. Vol. I. The P-Q-R-S-T-U complex. Baltimore. Williams and Wilkins, 1951.
 LEPESHKIN, E., y SURAWICZ, B.—*Am. Heart. J.*, 5, 46, 1953.
 LEPESHKIN y SURAWICZ—*Circulation*, 6, 378, 1952.
 MACHNE, X., y TONINI, G.—*Arch. Sci. Biol.*, 36, 425, 1952.
 NAHUM, L. M., y HOFF, H. E.—*Am. Heart. J.*, 5, 585, 1939.
 NAHUM, L. H.—*J. Connecticut M. Soc.*, 3, 275, 1939.
 PALMER, J. H.—*Brit. Heart. J.*, 5, 247, 1948.
 PALMER, J. H.—*Circulation*, 7, 205, 1953.
 PAPP, C. U.—*Brit. Heart. J.*, 5, 9, 1940.
 PAPP, C.—*Circulation*, 15, 105, 1957.
 ROTHSCHUH, K. E.—*Ztschr. Kreislaufforsch.*, 41, 801, 1952.
 SOLARZ, S. D., y ELEK, S. R.—*J. Lab. A. Clin. Med.*, 28, 936, 1943.
 SURAWICZ, B.; KEMP, R. L., y BELLET, S.—*Circulation*, 15, 90, 1956.
 SURAWICZ, B.; KEMP, R. L.; BELLET.—*Circulation*, 15, 90, 1957.
 SURAWICZ, B., y LEPESHKIN, E.—*Circulation*, 8, 901, 1953.
 ZUCKERMANN, R., y CABRERA, C. E.—*Arch. Inst. Cardiol. México*, 17, 521, 1947.
 ZUCKERMANN, R., y ESTANDIA, A.—*Arch. Inst. Cardiol. México*, 18, 437, 1948.
 BISTENI, A.—*Arch. Inst. Cardiol. México*, 19, 246, 1949.
 WUHRMANN y NEGLI.—*Las miocardios*. Edit. Morata, 1957.

ORIGINALS

DISMIELOIDIA ESPLENOPATICA

Contribución al conocimiento de las llamadas anemias aplásicas.

C. JIMÉNEZ DÍAZ, G. PANIAGUA y M. MORALES.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Madrid.

Por circunstancias en su mayor parte desconocidas, es evidente que en los últimos años la frecuencia de las enfermedades graves de la sangre (leucemias, anemias refractarias, hemocitopenias) aumenta progresivamente. Entre estos procesos ocupan un puesto destacado un conjunto de anemias graves asociadas a neutrope-

nia y/o trombocitopenia de evolución maligna que puede ser atenuada transitoriamente por las transfusiones de sangre repetidas. El cuadro hematológico reviste los caracteres atribuidos a las anemias aplásicas o arregenerativas.

La introducción en la práctica clínica de la punción esternal con biopsia de la médula ósea ha revelado un hecho de singular interés: con gran frecuencia la médula ósea, lejos de estar disminuida o sustituida por grasa y células no hemopoyéticas, aparece hiperplástica, como en un esfuerzo muy activo de hipergeneración. RHOADS y MILLER¹ demostraron cómo con el cuadro aplásico en la sangre circulante hay casos de aplasia en la médula frente a otros de médula hipercelular. Ya FRANK² había señalado lo mismo especialmente para el caso de las trombopenias, en una gran parte de las cuales en la

médula ósea se pueden ver muy aumentados los megacariocitos, sus células antecesoras, mientras faltan o hay muy pocas plaquetas en la circulación. La existencia de formas anormales (pléyades sincitiales, perlas de Ogata) correspondientes a megacariocitos imperfectamente divididos, permitían arguir un defecto de maduración de las células genéticas como causa de la falta de trombocitos circulantes. El hecho reiteradamente demostrado, actualmente básico, de que a pesar de no haber esplenomegalia puede desaparecer el cuadro clínico con la esplenectomía, ha permitido concluir que, en un cierto número de los casos de trombopenia, se trata de un defecto de maduración que puede obviarse extirmando el bazo, y, por tanto, que este órgano interviene de uno u otro modo en aquéllo. Con respecto al modo de actuar el bazo, quedan dos posibilidades: o se trata de una hiperdestrucción de las plaquetas maduras a su paso por el órgano (hipertrombocitólisis), o es que el bazo produce algo que inhibe la maduración de los megacariocitos (DAMESHEK³). El criterio diferencial sobre el que se puede basar la determinación terapéutica es la demostración en la médula ósea del aumento de megacariocitos.

EPPINGER⁴, NAEGELI⁵, HIRCHSFELD⁶, FRANK² y otros, establecieron el concepto de la hiperesplenía extensivo a los tres tipos de células de la sangre producidas en la médula ósea: eritrocitos, granulocitos y trombocitos. Desde el primer momento, los dos mecanismos patogénicos, hiperdestrucción y detención de la maduración, fueron subrayados. En lo referente a anemias, el estudio de la eliminación de urobilinógeno total demostró un aumento de la eritrolisis (EPPINGER), que se suma a la inhibición de la maduración; esta última se apoya en el hecho advertido por HIRCHSFELD y KLEMPERER⁶ de la aparición de células rojas jóvenes y hematíes con cuerpos de Jolly después de la esplenectomía. Un amplio número de casos de anemia o ictericia hemolítica, trombopenia esencial y anemias de causa ignorada, fueron siendo consideradas como expresión de la hiperesplenía. En otras afecciones acompañadas de esplenomegalia, como en el síndrome de Banti, en cirrosis esplenomegálicas, trombosis de la vena esplénica, los cuadros hematológicos de anemia y neutropenia recibieron idéntica filiación. En tal sentido pueden interpretarse los casos publicados por ULLRICH, WATSON y KONO¹¹ en 1927. FRANK², en 1925, describió los cuadros de la hipoleukia esplénica, aguda y crónica, secundaria o primaria, caracterizados por anemia leucopénica y, en medida variable, trombocitopenia; concluía por el efecto de la esplenectomía en el concepto de un aumento de la función fágica e inhibidora del bazo sobre la médula ósea. Muchos años después se han ido describiendo en la literatura norteamericana tipos clínicos hematológicos correspondientes al mismo concepto. WISEMAN y DOAN⁷ describieron en 1942, con el

nombre de neutropenia primaria esplénica, un cuadro derivado de la hiperfunción del bazo con granulocitopenia que consideran con justa relación a la ictericia hemolítica y a la trombopenia esencial; posteriormente, DOAN y WRIGHT⁸ describen casos en los que todos estos cuadros pueden reunirse constituyendo pancitopenias reversibles por la esplenectomía, que aparecen a veces en el seno de enfermedades diversas del bazo (por ejemplo, en el Gaucher), en ocasiones como congénitas y a veces en forma aguda. Como mecanismo general, por el empleo de coloraciones supravitales sobre trocitos de bazo, sostienen la opinión de que se trata de una secuestración de las células en el bazo, que equivaldría a una hiperfagocitosis esplénica indiscriminada. ROHR⁹ hizo la distinción de tipos de alteración medular en las anemias aplásicas, subrayando los casos de hiperplasia eritropoyética con predominio de formas inmaduras, proliferación del estroma y presencia de plasmocitosis y mastocitosis, correspondiendo a la médula activa de ROHADS y MILLER. SCHOEN y TISCHENDORFF¹⁰ han hablado también de "inhibición esplenógena de la médula ósea".

Nosotros hemos tenido ocasión de estudiar varios casos de pancitopenia con médula hiperplástica y maduración inhibida que presentaron el cuadro clínico de una anemia grave de carácter aplástico en los cuales hemos hecho realizar la esplenectomía; en otros varios casos similares la operación no se hizo por diversas razones. Los casos no operados tuvieron que ser sometidos con transfusiones frecuentes; el tratamiento con cortisona, ACTH y prednisolona produjo en muchos de ellos un efecto inicial beneficioso, pero este resultado fué pasajero. Algunos abandonaron la clínica en grave situación y otros evolucionaron hacia la muerte, si bien de modo lento; mientras recibían transfusiones mejoraban para recaer constantemente a la situación anterior. El resultado obtenido con la esplenectomía ha sido brillante; este efecto de la extirpación del bazo, y la constancia de los caracteres clínicos y hematológicos, del mielograma y la uniformidad de las lesiones de bazo, nos lleva a considerar el cuadro como una enfermedad sui géneris derivada de la hiperfunción esplénica; creemos que no se trata de una hiperdestrucción de células ni tampoco de una hipogeneración, sino que se trata de una inhibición de la maduración de los elementos mieloides en virtud de la sobreformación en el bazo de una hormona inhibidora. Para designar este estado de la médula ósea activa, pero inmadura, elegimos el término de "dismieloidia". Pensamos que la dismieloidia puede tener una etiología variable exógena o endógena, pero que constituye un tipo especial la dismieloidia por hiperesplenía. A continuación exponemos casos de dismieloidia esplenógena que fueron sometidos a la intervención.

DESCRIPCIÓN DE CASOS.

Caso 1. P. D. M. (Dep. doctores ROMEO y A. ORTEGA). Varón de veinticinco años, que cuatro meses antes de venir a la Clínica, al herirse en un dedo, se sorprendió por la hemorragia continuada; un mes más tarde despierta un día con hemorragia en la conjuntiva bulbar y púrpura difusa, principalmente en las piernas. Después empieza con fiebre, dolor de garganta, encías dolorosas y sangrantes. Con vitaminas y coagulantes persiste la hemorragia; un análisis de sangre demuestra intensa pancitopenia, lo cual motivó varias transfusiones. Mejoría momentánea seguida de recidiva con ictericia. A su ingreso en la Clínica, subictericia, intensa palidez, encías ingurgitadas y sangrantes, petequias, hígado palpable algo aumentado, bazo no aumentado y presión arterial de 12/8. Nada circulatorio o respiratorio.

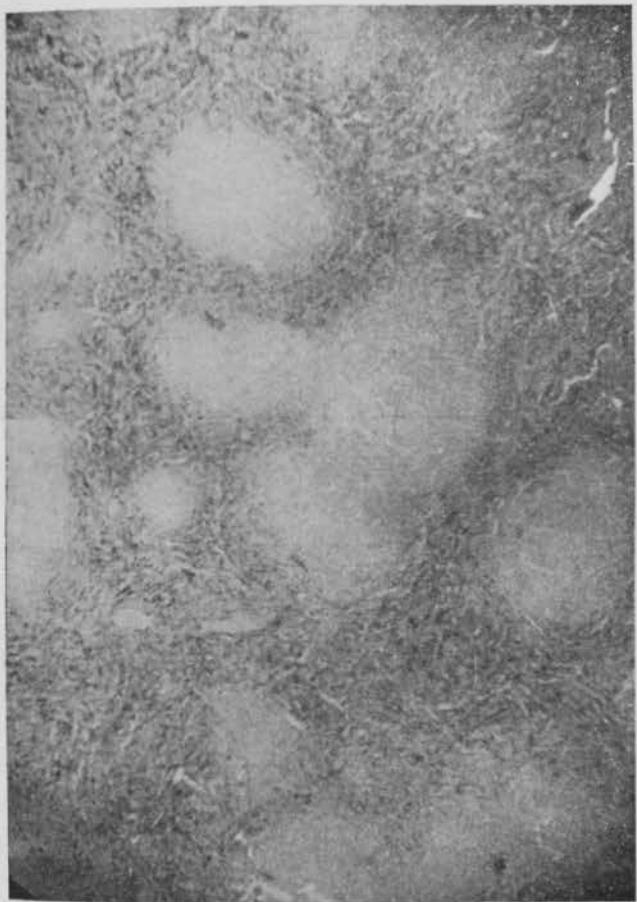


Fig. 1.—P. D. M. Aspecto del corte del bazo.

En el examen de la sangre: G. R., 2,9 millones; leucocitos, 3.500; neutrófilos, 34; linfocitos, 44; eosinófilos, 4; monocitos, 10. Plaquetas, 61.000. Tiempo de coagulación, 12 minutos; tiempo de hemorragia, 5 minutos; tiempo protrombina, 79 por 100. Velocidad de sedimentación, 33. Resistencia globular osmótica, 0,50-0,30. Coleemia total, 9,98 mg. por 100 (indirecta, 4,38). Pruebas de función hepática, normales. Espectro electroforético del plasma: Proteínas totales, 8 gr.; albúmina, 4,14; cociente albúmina/globulina, 1,11 (gamma globulina, 1,67). Crioglobulinas y aglutininas para el frío, negativas. Coombs, negativo. Mielograma: Celularidad algo aumentada y megacariocitos escasos. Hiperplasia roja: Por cada 100 formas blancas, 21 reticulares y 68 rojas.

Serie blanca: Mieloblastos, 1; promielocitos, 8; mielocitos, 32; metamielocitos, 23; Stk., 7; segmentados, 8; eosinófilos, 4; linfocitos, 15 y monocitos, 2 por 100.

Serie roja: Eritroblastos basófilos, 8; idem policromatófilos, 17; normoblastos, 37 y ortocrómicos, 6.

Serie reticular: Retotelocitos granulosos, 1; macrolinfoides, 11; microlinfoïdes, 5, y plasmocitos, 4.

Las células rojas son macroblásticas dominante, constituyendo a veces nidos; las células reticulares, a veces agrupadas con nucleolos destacados. Muy frecuentes *mastocitos*.

En los días sucesivos el enfermo tuvo febrícula y a veces fiebre alta durante unos días. Las plaquetas bajaron hasta 20.000, los leucocitos llegaron a 1.800, los hematíes descendieron hasta 1.100.000 y siguió teniendo brotes purpúricos. En uno de ellos presentó un cuadro meningeo, correspondiente a hemorragia intracraneal, que difícilmente remitió. Entonces se decidió la esplenectomía. El bazo pesó 480 gr.; en su examen al corte se veían destacar los folículos, muy numerosos e hiperplásicos; en el estudio histológico lo más relevante fué la gran hiperplasia de folículos, muchos de ellos con centros claros, y la hiperplasia de células reticulares, que parecen activadas y formando bandas; senos bien visibles. Reticulina aumentada, pero de disposición normal. En un ganglio que fué tomado en la intervención se apreció hiperplasia folicular y también en menor grado de las células reticulares. La figura 1 corresponde al bazo de este enfermo; más adelante hacemos un análisis de conjunto de todos los casos en el sentido histológico.

Después de la intervención todo su cuadro clínico cedió inmediatamente; desaparecieron la fiebre, los fenómenos gingivales y las hemorragias; el estado general fué mejorando rápidamente; subieron los G. R. hasta 4 millones, los leucocitos a 8.000 y las plaquetas a 100.000 al cabo de un mes. En la revisión hecha a los cinco meses los leucocitos eran 8.000 con 55 P. N.; los G. R., 4,8 millones (con numerosos cuerpos de Jolly) y solamente las plaquetas seguían bajas, pero sin hemorragias. Ha seguido muy bien sin el menor síntoma y trabajando fuertemente; en la última revisión (12-III-57) tiene 5,4 millones G. R.; 7.000 leucocitos con 53 P. N. y 140.000 plaquetas. La curación parece total tanto en el sentido clínico como hematológico.

Caso 2. J. R. T. (Dep. doctores OYA y HERNANDO).—Un año antes de venir a nuestros Servicios el enfermo tenía astenia y somnolencia; poco después empezó a fatigarse con el trabajo; la pérdida de fuerzas y la disnea fueron rápidamente acentuándose y aparecieron edemas de tobillos. Le hicieron un análisis de sangre y encontraron 1,8 millones G. R. Ingresó en un Servicio, donde fué tratado con hematínicos y extracto hepático, y como su situación se agravaba se instauraron transfusiones frecuentes, con lo que se consiguió llegar a 3 millones G. R. No obstante, su estado no mejoraba en el fondo. Cuando ingresó en nuestra Clínica era lo más ostensible la palidez y la depresión; la exploración clínica y radiológica del tórax era negativa. Presión arterial, 14/9. Hígado, palpable; bazo, no se palpa ni percute; pigmentaciones pardas en las piernas.

El examen de sangre arrojaba 1,6 millones G. R. con V. G. de 1,06; leucocitos, 3.000 (35 P. N., 2 eosinófilos, 7 monocitos, 55 linfocitos y una célula plasmática). Plaquetas, 11.200. Velocidad de sedimentación, 51 de índice. En el mielograma, celularidad normal con escasos megacariocitos. Gran hiperplasia roja (el número de células rojas y blancas es el mismo, 1/0,96); la serie roja muestra marcada tendencia macroblástica con aislados elementos megaloblastoides. Hay abundantes *mastocitos*.

Serie blanca: Mieloblastos, 1; promielocitos, 5; mielocitos, 28; metamielocitos, 22; Stk., 12; segmentados, 5; eosinófilos, 6; linfocitos, 18, y monocitos, 3 por 100.

Serie roja: Eritroblastos basófilos, 15; policromatófilos, 22; normoblastos policromatófilos, 49, y ortocrómicos, 10.

Serie reticular: Retotelocitos granul., 1; macrolinf., 10; microlinf., 4; histiocitarios, 1 y plasmocitos, 1.

Como a pesar de las transfusiones, esteroides, hígado, etc., el enfermo sigue con pequeñas oscilaciones, igual en esencia, se decide la esplenectomía; antes de la intervención la glucemia es 1,0 por 100; urea, 0,32; fosfatasa, 2,6 unidades, y alcalina, 28,4; reacciones de fun-

ción hepática, normales; colema, 0,6; crioglobulina, positiva débil; crioaglutininas, 1,4; urobilinógeno total, 24 hs. (media de tres días), 223,7 mg. Coombs, negativo; anticuerpos antiplaquetas, negativos.

En la intervención el bazo aparece en su sitio de tamaño, aspecto y consistencia normales; en el estudio histológico, el bazo muestra intensa hiperplasia de los folículos, aumento de su número y aparición de folículos jóvenes, muchos con centros germinativos (fig. 2). Hiperplasia moderada del retículo. Un trozo de hígado tomado por biopsia demuestra intensa siderosis (transfusiones).

Después de la intervención se encontró muy bien y no hubo que hacer más transfusiones; pero solamente a los cinco meses presentó una clara modificación hematoló-

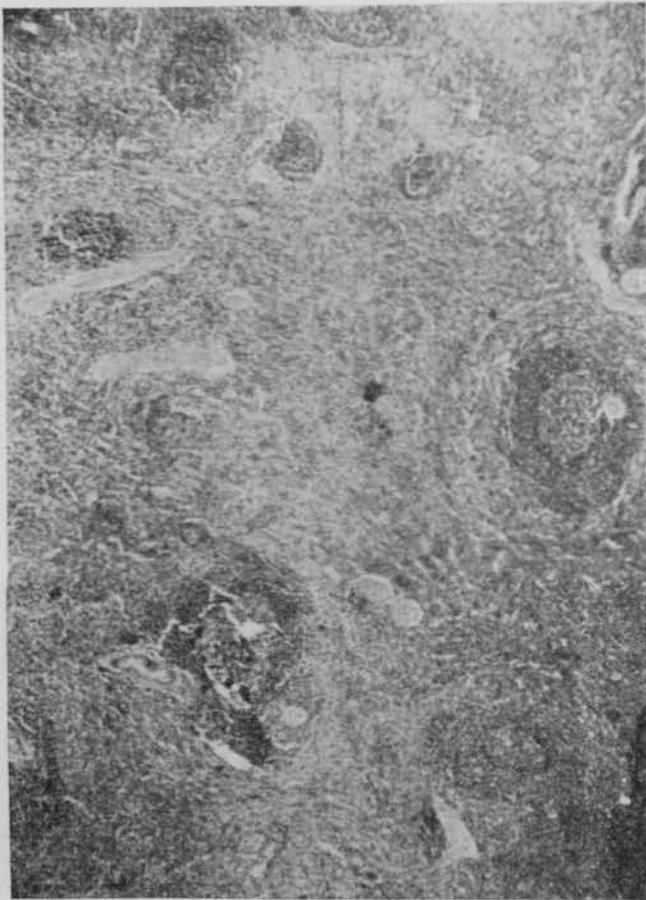


Fig. 2.—J. R. T. Aspecto del bazo.

gica: G. R., 3,5 millones; leucocitos, 5.200 y plaquetas, 17.000. A los nueve meses: G. R., 4,8; leucocitos, 7.400 y plaquetas, 119.840. Al año de intervenido el enfermo se encuentra perfectamente, tiene 5,2 millones de G. R.; 4.600 leucocitos y 123.250 plaquetas. El caso puede considerarse como curado.

Caso 3. L. J. S. (Dep. doctores LORENTE y JIMÉNEZ CASADO).—Varón de dieciocho años, comienzo con cuadro febril, cefalea, tos y expectoración durante diez días, que luego pasa; un mes más tarde, febrícula, palidez y astenia. En un análisis de sangre se demuestra gran anemia. En la exploración al ingresar en el Servicio nada de tórax e intensa anemia; hígado y bazo no se palpan aumentados. Algunas micropoliadenopatías. El examen de la sangre arroja: G. R., 2,5 millones; leucocitos, 4.300; linfocitosis de 49 por 100; trombocitos, 22.500; en análisis posterior, datos similares, llegando los linfocitos hasta 65 por 100. A pesar del ACTH no se produce variación en los numerosos análisis siguientes; la prueba de cuatro días con inyección intravenosa de 100 mg. tampoco modifica el cuadro. En vista de todo lo anterior se trata con hematinicos, esteroides y trans-

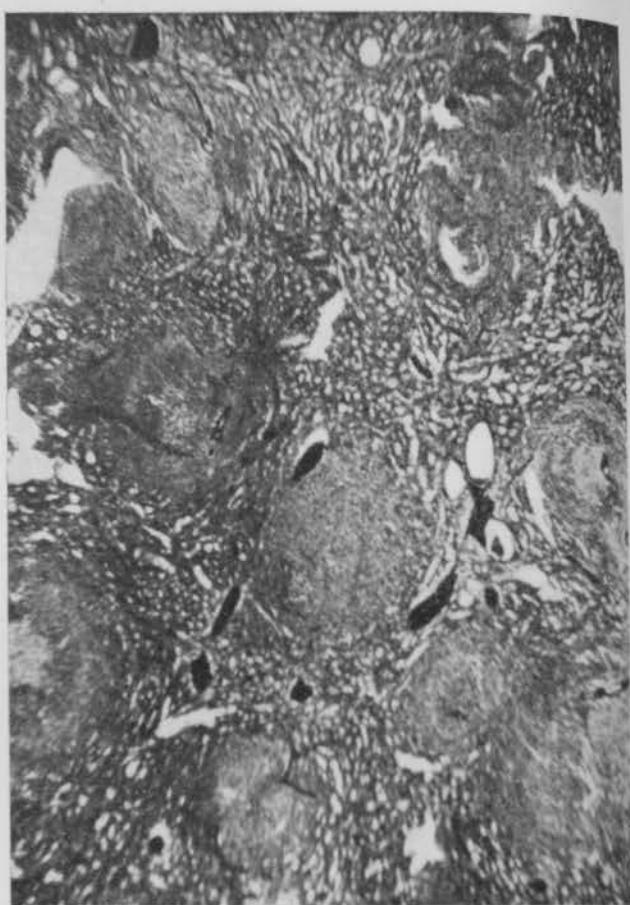


Fig. 3.—L. J. S. Corte del bazo.

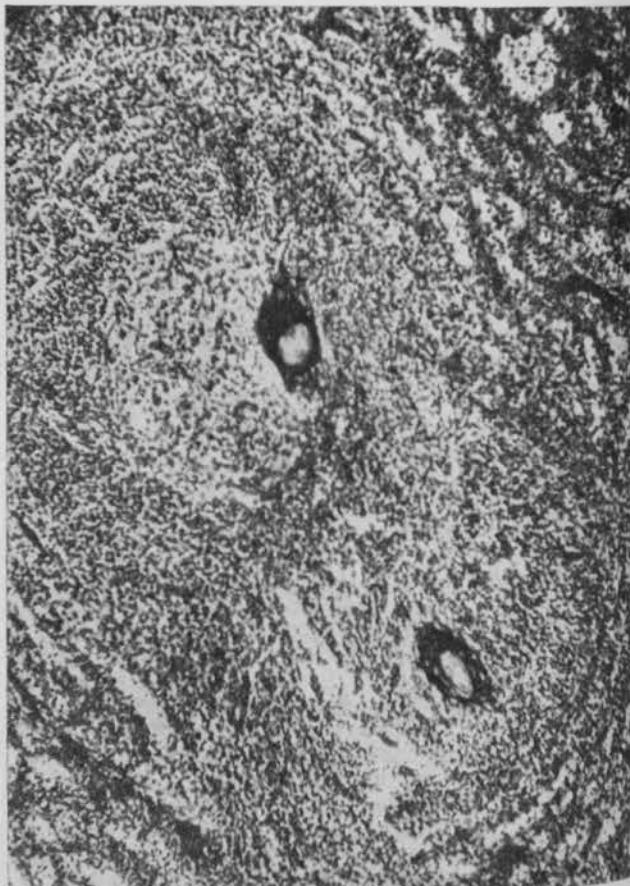


Fig. 4.—El mismo caso: detalle de dos folículos.

fusiones repetidas, con lo cual el estado se mantiene, pero sin mejoría. Vista la persistencia se decide la esplenectomía, obteniéndose un bazo de apariencia y tamaño normales. Antes de la intervención la resistencia globular era normal; la prueba de Coombs, negativa; coleemia de 0,4 mg. por 100. En la punción esternal la médula es más bien hipocelular; la eritropoyesis inmadura, con hiperplasia relativa; *mastocitos*, 3 por 100; plasmocitos de 11 por 100 y linfocitos de 20 por 100. El bazo, en el estudio histológico (fig. 3), presenta como carácter distintivo la gran hiperplasia de los folículos linfáticos, apareciendo muchos de ellos con aspecto joven y centros germinativos (fig. 4).

Posteriormente el enfermo ha vuelto a la Clínica, a los tres meses de operado; su estado subjetivo es muy bueno y no presenta objetivamente ningún síntoma; su anemia se ha reducido y persiste aún trombopenia, pero sin síntomas.

Caso 4. (Dep. doctores ROMEO y A. ORTEGA).—Varón de treinta y dos años. Historia de cierta tendencia a sangrar por pequeñas causas y jaquecas con aura oftálmica. Unos meses antes de su ingreso en el Servicio inició un cuadro de púrpura y hemorragia gingival, así

gacariocitos, predominando los maduros, aunque haya algunas formas inmaduras. Acentuada hiperplasia eritropoyética (rel. formas blancas a rojas, 1/1,1) con cierto grado de inmadurez. En el suero se demostraron anticuerpos antiplaquetas y antileucocitos. Prueba de Coombs, negativa.

El tratamiento con transfusiones intensas y repetidas asociadas a los esteroides (prednisona) permitió el cese de las hemorragias, pero, por lo demás, el cuadro continuó, sin modificarse la cifra de plaquetas. La prueba con ACTH intravenoso fué también negativa. En vista de todo ello se decidió la esplenectomía, obteniéndose un bazo de tamaño normal, en cuyo examen histológico (figura 5) se vió una marcada hiperplasia linfática no solamente de folículos propiamente dichos, muchos de ellos con centros claros, sino también en agrupaciones.

Después de la intervención las hemorragias cesaron y su estado general mejoró considerablemente; las plaquetas llegaron hasta 158.400 y la eliminación de urobilinógeno descendió pronto a 165 mg. al día. En este caso se trató de un cuadro clínico diferente, de asociación de trombopenia y anemia hemolítica (síndrome de EVANS), con un hallazgo similar a los anteriores en el bazo. Por las razones que se exponen más adelante no creemos que se trate de cuadros patogenéticamente diferentes.

Caso 5. P. A. E. (Dep. profesor LÓPEZ GARCÍA y doctor RAMÍREZ).—Varón de catorce años. Nueve meses antes de su ingreso había tenido un cuadro agudo de fiebre y epistaxis considerado como gripe; pero se quitó la fiebre y siguió con las copiosas hemorragias, que motivaron transfusiones, con las que se detuvo la epistaxis. No obstante, reaparecen cuatro meses más tarde; fué entonces visto en otro Servicio, donde apreciaron una intensa leucopenia y anemia, así como trombocitopenia, siendo considerado como una anemia aplástica. Ultimamente, fiebre y aparición de vesículas con contenido de sangre negruzca, con cuyo cuadro vino a nuestras Clínicas. Existía un interesante antecedente familiar, de una hermana que con un cuadro hemorrágico había fallecido a los ocho años, desarrolló anemia y murió después de la esplenectomía.

En la exploración se encontraba un buen estado de nutrición y desarrollo con color pálido, equimosis y petequias; vesículas hemorrágicas en la mucosa bucal. Soplos anémicos. Presión arterial, 12,5/8,5. No adenopatías ni aumento de volumen del hígado ni del bazo.

En el examen de la sangre, 2,9 millones de G. R.; 2.350 leucocitos y 17.550 trombocitos; en la fórmula, linfocitos, 36. En diversos análisis sucesivos la anemia persistía igual, así como la leucopenia; las plaquetas muy bajas y en alguno de los exámenes aparentemente ausentes. Anisocitosis con predominio macrocítico; hipercromia (v. g., 1,26). Los P. N. llegan a bajar hasta ser solamente el 7 por 100. La eliminación fecal de urobilinógeno es normal (42,6 mg. media diaria). La colema total es de 1,3 mg.

La punción esternal depara una médula abundante con celularidad aumentada de desigual reparto y algunos megacariocitos en gran parte inmaduros. Acentuada inmadurez mieloide con promielocitos gigantes, nucleolos destacados y alguna vez doble núcleo. La serie roja, dispuesta a veces en nidos, es macrocitaria e hipercelular con cariorrexis y aumento de mitosis que parece corresponder al tipo que tenemos observado en los estados de parálisis de la maduración.

Serie granulopoyética: Mieloblastos, 1; promielocitos, 20; mielocitos, 23; metamielocitos, 5; Stbk., 7; segmentados, 2; eosinófilos, 6; linfocitos, 24 y monocitos, 2.

Serie roja: Eritroblastos basófilos, 10; idem policromatófilos, 16; normoblast. policrom., 38; idem ortocromat., 6.

Serie reticular: Retoteloc. monocitoides, 18; idem macrolinf., 12; idem microlinf., 2; plasmocitos, 5; mastocitos, 1.

A pesar del tratamiento con vitaminas, hematínicos y transfusiones, persistió igual con pequeñas variaciones, por lo cual se decidió la esplenectomía, que fué realiza-

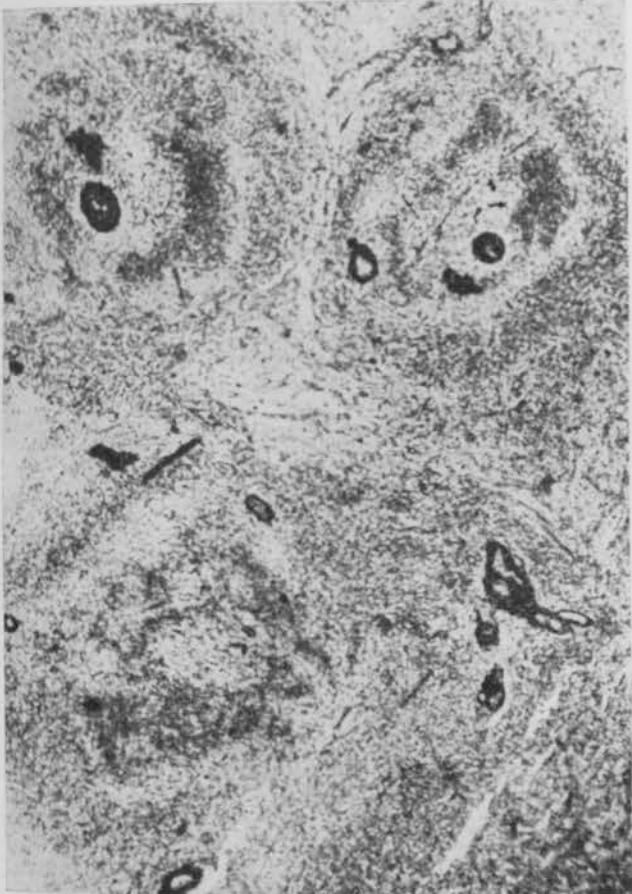


Fig. 5.—J. S. H. Corte del bazo.

como hematomas en los sitios de inyecciones. A su ingreso ofrecía buen aspecto, tinte subicterico y púrpuras; encías muy tumefactas con hemorragia lenta, pero continuamente persistente. Sin hepatomegalia ni aumento del bazo. Rumpel-Leede muy positivo. Presión arterial, 14/8,5. En el examen de la sangre: G. R., 4,2 millones; leucocitos, 9.000; plaquetas, 8.800. En la fórmula, 64 P. N.; 2 eosinófilos, 25 linfocitos, 3 monocitos y una célula plasmática. Colemia, 2,5 mg (de la que 1,4 es indirecta). Manifiesto aumento de la eliminación fecal de urobilinógeno (1,052 mg. en veinticuatro horas; media de tres días). Resistencia globular algo disminuida: 0,50-0,35. El mielograma demuestra médula abundante con aumento de celularidad y gran abundancia de me-

da, obteniéndose un bazo pequeño (85 gr.) que ofrece al corte una gran cantidad de folículos bien distintos. La figura 6 corresponde a su aspecto histológico, observándose la gran hiperplasia folicular en la que predominan los folículos grandes con patentes centros claros.

Posteriormente las hemorragias desaparecieron, su

nitis, fué extirpado. Durante la intervención se hizo una transfusión, que ya no ha habido que repetir ulteriormente. El enfermo se encontró mejor en seguida. Subjetivamente se halla, a los cuatro meses de la intervención, considerablemente mejor y no ha tenido ningún accidente. Los últimos análisis arrojan: G. R., 2.270.000;



Fig. 6.—P. A. E. La hiperplasia folicular en el bazo.

estado general se ha hecho excelente y a los dos meses de la intervención tiene 4,0 millones de G. R., 6.000 leucocitos y 50.000 plaquetas.

Caso 6. F. C. Q. (Observ. con el doctor Ríos Mozo). Varón de cuarenta y cinco años, que tuvo hace cinco años una fiebre de Malta que fué tratada con antibióticos, curando; dos años más tarde, neumonía. Poco después de aquélla empezó con agotamiento y cansancio fácil, que fué acentuándose. Hace dos años, epistaxis copiosa con edema de cara y párpados y tinte subictérico. En el último año todos sus síntomas se han acentuado, encontrándose en un análisis 1,1 millones de G. R. con 1,3 de V. G., 2.000 leucocitos con linfocitos de 64 por 100 y 68.000 plaquetas aniso y poiquilocitosis y febrícula; han tenido que hacerle, cuando nosotros le vemos, hasta 17 transfusiones. La exploración clínica no arroja sino la palidez y aspecto deprimido; no hay aumento del bazo ni del hígado.

La resistencia globular osmótica está disminuida; la velocidad de sedimentación es de 142. En análisis ulteriores de sangre periférica la leucopenia llega a los 1.600 y aparece algún promielocito y mielocito con intensa linfocitosis relativa (75 por 100). En la médula esternal, celularidad disminuida con escasos megacariocitos y 20 por 100 de elementos rojos con cariorrexis y formas de Jolly. No mastocitos.

La persistencia de los síntomas, la anemia creciente a pesar de las transfusiones y la repetición de fenómenos hemorrágicos nos indujeron a la esplenectomía, que fué realizada; el bazo, aumentado de tamaño con perisple-

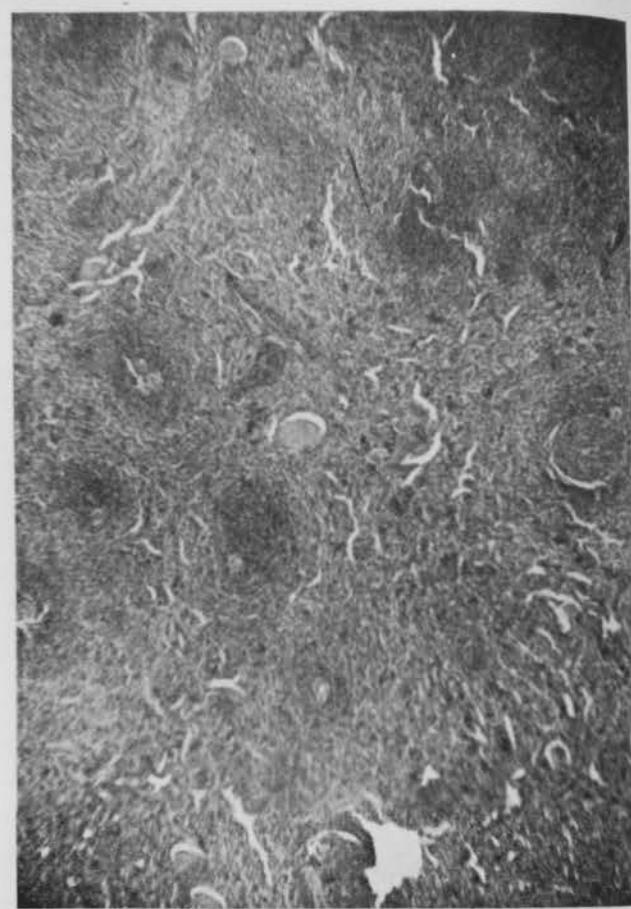


Fig. 7.—F. C. Q. Bazo.

leucocitos, 4.000; plaquetas, 98.000. La mejoría es muy considerable, pero falta aún tiempo para una normalización mayor de la fórmula hemática, que tarda, como hemos visto en los otros casos, más tiempo en hacerse.

El aspecto histológico del bazo (fig. 7) es igual que en los casos anteriores.

CONSIDERACIONES CLÍNICO-PATOGÉNICAS.

El término propuesto por nosotros de dismiedoidia²⁶ se sugiere para indicar estados de disfunción medular cuyo origen no está primariamente en una alteración directa de la médula ósea, sino que—aunque tenga en ella una expresión histológica ulterior—es un trastorno de su función formadora de células maduras liberadas a la sangre circulante, de origen extra-medular que puede ser reversible cuando se conoce su mecanismo genético. Del mismo modo que en la anemia de Biermer, hay un cuadro histológico típico y de profunda alteración medular, cuyo origen está en el trastorno de absorción del factor extrínseco, que rápidamente revierte por la inyección de la B₁₂; debe aceptarse que estados más bien de *apoyesis* que de *aplasia* pueden derivar de causas metabólicas, endocrí-

nas, etc. Entre estas causas creemos que ofrece un interés peculiar por su horizonte terapéutico este cuadro de variable sintomatología que puede remitir por la esplenectomía, por cuya razón le llamamos dismieloidia esplenógena.

Los cuadros clínicos que pueden presentar los enfermos con disfunción medular (dismieloidia) mantenida por una hiperfunción del bazo son variables dentro de un cierto marco; todo deriva de la extensión con que afecten a cada uno de los tres sistemas: eritrocítico, granulocítico y trombocítico, y asimismo del predominio en cada caso de la inhibición de maduración o la hiperdestrucción. Las formas más intensas son aquellas en que todo el sistema mielogenético está afecto y exhiben por tanto el cuadro de la *panhemocitopenia*. En tales casos se asocian la anemia, neutropenia y trombopenia y las manifestaciones pueden ser más graves, derivando de los efectos de la anemia, y los síntomas hemorrágicos. Pertenecen a este grupo, sin duda, casos de FRANK², de CICOWACKI¹², DOAN y WRIGHT⁸, HEINLE y HOLDEN¹⁴, etc.

Muchos casos se caracterizan, ante todo, por la *anemia de carácter incierto y refractaria* a los tratamientos. Una parte de ellos se manifiestan como anemias aplásicas en sus caracteres clínicos y hematológicos, ausencia o escasez de reticulocitos, tendencia macrocítica, anisocitosis, algún hematíe nucleado, respuesta nula a los extractos de hígado, B₁₂, hierro, vitaminas, hormonas, etc. Casi siempre hay simultáneamente neutropenia. En otro grupo la *neutropenia* puede tener mayor relieve aunque se acompañe de una anemia menos conspicua; los casos descritos por WISEMAN y DOAN⁷, WEISS y COLLINS¹⁵, MALLARMÉ¹⁶ y otros como neutropenias primarias esplénogénas, como asimismo los cuadros de anemia, neutropenia, linfocitosis, descritos en el Banti y en cirrosis esplenomegálicas, quedarían inscritos en formas secundarias de este mismo grupo. Este conjunto de casos con anemia pueden adoptar caracteres más de aplasia o más hemolíticos. En tiempos han podido parecer anemias perniciosas cuando no se tenía a la mano el mielograma y la prueba terapéutica: tal era la opinión de LUBARSCH¹⁷, SHITTENHELM¹⁸ y otros. Actualmente el mielograma permite hacer su distinción, pero todavía muchos de estos casos son enjuiciados como anemia acrística o refractaria, hiporregenerativa. PANIAGUA⁴² ha descrito casos de anemia crónica progresiva del adulto refractaria a la terapéutica con cuadros de inhibición de la maduración en la médula; no es obligado que el mecanismo de la dismieloidia sea en todos los casos, aun con similaridades clínicas y citológicas, uniforme. En algunos puede tratarse de un estadio clínico inicial de una hemopatía profunda (leucosis, osteomielofibrosis) o de la repercusión de una neoplasia, y también verosímilmente en otros de un trastorno metabólico asociado a la involución. Diferenciar los de origen hiperosplénico puede ser más fácil en casos con esplenomegalia y negatividad de otras

exploraciones; en ocasiones será difícil, como después decimos. En muchos de tales casos destaca el aspecto hemolítico, en tanto que en otros predominan los signos de la inmaduración-hiporregeneración; en varios de nuestros casos había ambos procesos. EISENMANN y DAMESHEK¹⁹ han publicado un caso de anemia hipoplástica asociada con enfermedad hemolítica autoinmune con buen efecto de la esplenectomía.

En algunos casos puede hablarse de formas *monosintomáticas* del hiperesplenismo por predominar muy acusadamente la anemia o la trombocitopenia; sin duda, una relación patogénica liga la trombopenia esencial, las anemias hemolíticas, el síndrome de Evans y las formas más complejas antes enumeradas de la dismelioidia esplenógena.

Estos procesos han sido vistos por nosotros más frecuentemente en el sexo masculino; los casos que referimos antes eran todos varones; no obstante, también existían mujeres entre nuestros casos similares, no registrados aquí porque no fueron esplenectomizados. La edad de presentación es variable; predominan los adultos jóvenes, pero también se ven en niños o adolescentes. SCHULTEN²⁰, que considera rara la anemia esplénica, dice que lo es más aún en los niños. Sin embargo, nuestro caso 5 tenía catorce años, y hemos visto algún otro caso en menor edad de difícil diferenciación con la anemia de Fanconi²¹. BLACKFAN y DIAMOND²² han descrito casos de anemia hiporregenerativa infantil, asociada con citopenia, de evolución muy tórpida, que se benefician de la esplenectomía. LEHDORFF y PITKIN²³, PALMEN y VAHLQUIST²⁴ y otros han hecho observaciones similares. Estos últimos describen cuatro casos característicos. Se trata de un cuadro menos grave que el de la anemia de Fanconi, sin los estigmas que suelen acusarse en aquélla, frecuentemente sin esplenomegalia y de más fácil reversibilidad por la esplenectomía. Pero también ofrecen a veces carácter familiar; así ocurrió en nuestro caso 5 y en alguno de DOAN y WRIGHT⁸.

La mayor parte de las veces el comienzo es insidioso, por astenia, debilidad, palidez, palpaciones o disnea, anorexia, etc., prestándose atención al estado cuando la astenia se acusa mucho o cuando surge un fenómeno intercurrente, acceso febril o hemorragia (epistaxis, gingivorragia y brote purpúrico). Algunas veces pareció el principio agudo como una gripe, siendo dudoso si una infección por virus ha podido desencadenar el cuadro o si se ha tratado de un incidental cuadro febril sobre la enfermedad ya constituida. Alguno de nuestros casos dió positivas las aglutininas al frío y en varios hemos encontrado auto-anticuerpos, principalmente antiplaquetas; solamente una vez Coombs directo positivo. La observación referida de EISENMANN y DAMESHEK, en la que se combinan enfermedad hemolítica auto-inmune y anemia pura de células rojas, es interesante bajo

este aspecto. Nosotros hemos tenido un caso, no incluido aquí, de una enferma con anemia hemolítica adquirida, Coombs positiva, trombopenia y "maturation arrest", que curó con la esplenectomía. En alguno de los casos vistos por nosotros sospechamos la posible influencia de intoxicación con lindane.

Enunciado aparte merecen los casos en que este proceso aparece inscrito en el seno de otra enfermedad. En el kala-azar, nosotros hemos visto la constancia de la anemia y neutropenia, a veces extremas, asociadas en alguna ocasión con trombocitopenia; en la médula ósea aparece a veces médula más bien hiperplástica con maduración inhibida. Asimismo, CARTWRIGHT, CHUNG y CHANG²⁵ han observado casos de kala-azar con médula hiperplástica. En el Brill-Baehr-Rosenthal, nosotros⁴³ hemos observado citopenia; el cuadro pancitopénico en esta enfermedad ha sido señalado por otros. Es posible que el primer caso sea el de KONO¹¹; BERMAN y cols.²⁷, más recientemente, refieren un caso de hemocitopenia con médula hiperplástica asociada al linfoblastoma folicular. En la enfermedad de Gaucher⁸, y sobre todo en el síndrome de Felty, HUTCHINSON¹³, WIARD y ROBBINS²⁸ han hecho la misma observación. Apenas hace falta recordar el cuadro de hiperesplenismo que acompaña a las cirrosis esplenomegálicas y al síndrome bantiano o esplenomegalias congestivas.

Así, el *cuadro clínico* que acompaña a la dismieloidia esplenógena es variable. Muchas veces consiste simplemente en anemia con palidez, depresión y astenia, sumándose a veces tinte subictérico; los fenómenos hemorrágicos en algunos pacientes son lo más llamativo: epistaxis copiosas, gingivorragias con encías tumefactas o hemorragia duradera después de una extracción dentaria; en alguna ocasión, hematuria o hemorragia digestiva e incluso hemorragia subaracnoidea o púrpura cerebral con un cuadro de ictus o seudomeningo. En la exploración clínica puede haber adenopatías, generalmente poco notables; cuando son más voluminosas pueden hacer pensar en el linfoblastoma o de primera intención en una leucemia; si se asocian poliartritis, el caso puede corresponder al síndrome de Felty. En gran parte de los casos de la dismieloidia primaria el bazo no está aumentado de volumen, o lo está muy poco, en nuestra experiencia, aunque en la intervención o en la autopsia resulte algo aumentado. A veces puede, sin embargo, haber esplenomegalia evidente, palpable; no obstante, creemos que en los casos con bazo francamente grande debe pensarse en un hiperesplenismo inscrito en otro proceso. Revisando las descripciones de casos similares de otros autores, encontramos que la esplenomegalia faltaba o era poco intensa (DOAN y colaboradores⁷ y⁸, WIDEBAEK y KOFOD²⁹). Hacemos hincapié en este hecho porque es muy general que en ausencia de esplenomegalia no se suscite el diagnóstico del origen esplenógeno del cuadro.

El cuadro *hematológico* es ante todo de una anemia con acentuada anisocitosis, predominando la macrocitosis con V. G. alrededor, frecuentemente, por encima de la unidad. Sorprende la escasez, a veces ausencia, de reticulocitos, a pesar de la intensidad de la anemia; en los casos en que hay aumento de reticulocitos predomina la hemólisis sobre la inhibición de maduración. Algunas veces aparecen formas nucleadas en la sangre. Los leucocitos están disminuidos, salvo en las formas predominantemente hemolíticas; en ocasiones es una leucopenia con neutropenia muy intensa, hasta 1.000 leucocitos, con cifras de 20-30 de p. neutrófilos, siendo también frecuente la desviación a la izquierda y la presencia de más formas en cayados y metamielocitos. No es raro contar en la fórmula alguna célula plasmática. Tanto la neutropenia como la trombocitopenia pueden experimentar oscilaciones de unos días a otros; en algún caso prácticamente no había plaquetas; recuentos de 10.000-40.000 son frecuentes. La función de las plaquetas (tiempo de hemorragia, retracción del coágulo, fenómeno de Rumpel-Leede) aparece alterada en correspondencia con la trombopenia. La asociación de ese tipo de anemia con neutropenia y trombopenia da un carácter de malignidad al conjunto, haciendo temer una aplasia vera o una leucemia aleucémica. La inyección de adrenalina puede modificar la citopenia en algunos casos, lo cual ha dado origen a la tesis patogénica de DOAN y cols. de una hipersecuestración de las células en el bazo, que los autores habían comprobado estudiando trocitos de bazo en coloración supravital y por la investigación de la sangre arterial y venosa del bazo antes y después de la inyección de adrenalina (WRIGHT, DOAN, FOURUNCLE y ZOLLINGER³⁰). BELL y ALTON³¹ no han confirmado intensa secuestración. También se obtienen remisiones con la inyección de ACTH o cortisona; nosotros las hemos visto en algún caso después de varios días de tratamiento; con la inyección intravenosa durante tres días seguidos no hemos visto sino pequeñas reacciones. En cambio, LOEB y cols.³² señalan la reacción al ACTH, sobre todo en lo referente a la utilización del hierro como un indicio de probable eficacia de la esplenectomía.

La resistencia globular osmótica es normal en la mayor parte de los casos; no obstante, en algunos está disminuida. Generalmente en estos casos hay hipercolemia indirecta, urobilinuria y reticulocitos; se trata de casos en los que el componente hemolítico tiene cierto relieve; entre éstos y las anemias hemolíticas el tránsito puede ser gradual. Sin embargo, aun en tales casos la médula ósea con hiperplasia roja tiene un carácter de inmadurez que las hace distintas. El balance de pigmentos, estudiándose la eliminación total de urobilinógeno durante tres días, y calculando el índice hemolítico, tiene naturalmente gran valor asociado al mielograma para establecer el papel jugado por los dos factores: inmaduración e hiperdestrucción en la

producción de la anemia. El espectro electrofotético puede ser normal; algunas veces se observa aumento de la gamma-globulina; en dos casos hemos visto hiperproteinemia. Es interesante que en algún caso se encuentren pruebas de Coombs positivas, que se atenúan o desaparecen con la esplenectomía; los anticuerpos antiplaquetas han sido hallados por nosotros en varios casos, desapareciendo también después de la operación. En un caso encontramos anticuerpos antileucocitos; WIARD y ROBBINS han encontrado en el plasma una leucocidina activa en presencia del complemento. La reacción de euglobulina fué siempre negativa; crioglobulinas se encontraron algunas veces y también aglutininas para el frío. El tiempo de vida de los hematíes y la utilización del hierro han sido estudiados en caso similares por LOEB y cols.³², demostrándose aquél acortado y ésta disminuida; frecuentemente la cortisona y ACTH modifican esta anormalidad.

Del mielograma lo más interesante es el contraste del cuadro periférico con una médula hipercelular, con un síndrome característico de "inhibición de la maduración", integrado por varios síntomas citológicos, unos fundamentales y otros accesorios. Son médulas bastante pobladas y por lo general poco grasas; tanto en las impresiones como en los cortes histológicos, la densidad celular está aumentada. Se halla aumento de las series celulares mieloídes, asociado a proliferación del estroma, que hace más coherentes los copos medulares, y también reticulolinfoïdes, plasmocitos y linfocitos.

Los megacariocitos pueden estar ligera o francamente disminuidos y muestran escasísimas plaquetas en su protoplasma; en la púrpura trombopénica, por el contrario, aparecen megacarioblastos y promegacariocitos, que se distinguen por intensa plaquetopoyesis. Aquí el cuadro es distinto y se obtiene la impresión de células inactivas. En la serie granulocítica hay una disminución, que aparece también en las médulas hipercelulares relativamente a los otros elementos. Los promielocitos son grandes y aumentados en relación a los mielocitos, que constituyen la fase de maduración más deprimida. Su protoplasma basófilo contiene gránulos específicos, diferenciándose de los normales por su redondez más nítida y mayor opalescencia, viéndose con frecuencia en fase mitótica de monoaster, con aspecto grosero y picnótico de los cromosomas; en los mielocitos apenas se ven mitosis. En conjunto, se trata más bien que de células jóvenes de células con maduración detenida. La serie roja está aumentada, aunque contribuya también a este aspecto la granulopenia; el índice leuc./eritrobl. suele ser de 3/2 en lugar de 3/1. La serie roja medular presenta acusada tendencia macroblástica (*no megaloblástica!*) y un asincronismo entre la maduración del núcleo y protoplasma de signo contrario al Biermer. Frente a la cromatina clara, finamente granular, de los megaloblastos, se ven aquí

masas picnóticas, incluso en células de apariencia inmadura por su basofilia. Las mitosis en estos elementos aparecen aumentadas, pero frente a las que se ven en los megaloblastos con bellos cromosomas esbeltos, aquí se ven gruesos cromosomas tumefactos. La impresión que se obtiene es que, si hay más mitosis, es por su detención, dado su carácter tórpido y patológico. Ya hemos mencionado antes el aumento de células del retículo y linfoides; en efecto, a veces se ven placas de células reticulares con aspecto entre endotelial y monocítico que recuerdan las que se ven en las punciones esplénicas y cuyo significado (*?metaplasia?*) suscita interés. Linfocitos y también plasmocitos aparecen en ocasiones formando agrupaciones; en alguna ocasión se ven 4-8 células plasmáticas alrededor de un histiocito, constituyendo imágenes en "corola". Un interés especial ofrece la "mastocitosis", de gran importancia en el diagnóstico; un hecho interesante es que en mielogramas ulteriores de casos remitidos por la esplenectomía las hemos visto persistir; no podemos decidir por el momento qué significación alcanza este dato de observación.

En algunos casos la médula no es hipercelular; el caso de EISENMANN y DAMESHEK¹⁹ tenía abolida la eritropoyesis medular, que reapareció después de la esplenectomía.

La anatomía patológica en el bazo, como puede juzgarse en las figuras 1-7, demuestra una congestión de la pulpa; los senos son por lo general bien visibles, apareciendo a veces con el endotelio activado, aunque no alcancen el aspecto glanduloide que se ve en la ictericia hemolítica. Aparece también un cierto grado de hiperplasia reticular; nosotros no hemos captado la intensa secuestración señalada por DOAN, seguramente por no haber empleado la técnica adecuada de estos autores. Pero el mayor resalte para nosotros está en la notable hiperplasia linfática, que es obvia ya a pequeño aumento en los cortes, donde se ve un gran aumento del número de folículos, muchos de ellos de gran tamaño; el hallazgo es tan constante y señalado que nos parece lo más principal y característico. Se ven de todos los tipos, desde acúmulos perivasculares linfocitarios, sin formar verdadero folículo, a folículos uniformes muy celulares con centros germinativos o centros claros hialinizados; predominan, no obstante, los folículos de aspecto joven con las tres capas (marginal, linfocitaria y central) bien destacadas. La significación de estos aspectos morfológicos es, como se sabe, muy discutida (KLEMPERER³³. MORALES³⁴, que ha estudiado persistentemente su constitución en cortes e impromptas, en normales y patológicos, niega que las células de los centros claros sean linfoblastos, aunque puedan ofrecer un cierto parecido a ellos por su similar tamaño, la redondez de su gran núcleo y la cromatina clara y fina. Sin embargo, o no presentan nucleolo o está muy poco desarrollado: su protoplasma es claro y no presenta el halo peri-

nuclear propio de los blastos. Esta distinción aparece muy clara en impresiones de casos de Brill-Baehr-Rosenthal, donde hace años nosotros demostramos⁴³ la presencia bien aislada de células de centros claros que permiten el diagnóstico de la enfermedad.

También ROHR⁹ da una importancia fundamental a la hiperplasia linfática; en las descripciones de TORRIOLI²⁵ se encuentra esta misma hiperplasia folicular. HAAM y AWNY³⁶, que han analizado la patología del hiperesplenismo en casos de neutropenia y panhemocitopenia esplenógenas, así como en púrpura trombopénica, hiperesplenismo secundario e ictericia hemolítica, comparando la histología con la de 50 bazos normales, señalan al lado del ensanchamiento de los cordones de Billroth por hiperplasia reticulonodular, y la dilatación de senos, la hiperplasia linfática, especialmente marcada en tres de los casos. También HEINLE y HOLDEN¹⁴ subrayan la hiperplasia linfática.

SIGNIFICACIÓN PATOGENÉTICA.

Nosotros creemos que los hechos clínicos, hematológicos y del mielograma demuestran la existencia de una inhibición de la maduración, a la cual se asocia, en una medida variable, la evidencia de hiperdestrucción. DOAN y colaboradores^{7, 8 y 30}, y también GIBLET y cols.³⁷, apoyan la tesis de la hipersecuestración; con el Cr.⁵¹ han confirmado la disminución del tiempo de vida de los eritrocitos en estas anemias. No obstante, la inhibición de maduración es clara e indudable según la citología de la médula ósea (DAMESHEK³, LOEB y cols.³², etc.). Para nosotros es éste el principal factor, aunque seguramente de la combinación con el anterior surja la diversidad en detalles de los cuadros clínicos. En todo caso, todo parece indicar que el bazo no actúa en estos casos simplemente por una hipersecuestración y fagocitosis destructiva de las células, sino en virtud de la producción de alguna sustancia inhibidora de la maduración en la médula ósea; el efecto de la esplenectomía, las modificaciones del mielograma después de la misma y la latencia hasta lograrse el efecto terapéutico, nos parece que apoyan este supuesto. En este sentido el bazo actuaría como una glándula de secreción interna que contribuya a la regulación de la maduración en la médula. HIRCHSFELD⁶ ya discutió esta posibilidad y DOWNS³⁸ sostiene ese punto de vista; DOWNS y EDDY³⁹ probaron que la inyección de extractos esplénicos produce en los conejos aumento de células reticulares y glóbulos rojos en la sangre circulante. En el terreno de la hipótesis podría pensarse, dado el antagonismo conocido entre las series linfoide y mieloide, que lo primario fuera la hiperplasia linfoide con sobreformación de la hormona que inhibiera la maduración del sistema antagonista. Esta hiperplasia linfática podría originarse de diferentes modos, como lo de-

muestran los casos de hiperesplenismo secundario; pero entre estas condiciones una podría ser la congestión del bazo y quizás el paso de la sangre esplénica por anastomosis, burlando la circulación hepática, que podría en el sujeto normal destruirla. Las experiencias de ligadura de BOCK y FRENZEL⁴⁰ en los conejos, así como la provocación experimental en la rata albina de hemocitopenia con hiperplasia de la médula realizada por PALMER y cols.⁴¹ con inyecciones intraperitoneales de metilcelulosa lo confirmarían.

Se ha aducido en contra de la tesis de la hiperesplenía que no se haya visto nunca el cuadro opuesto de la hipoesplenía, pero el estudio de la sangre en sujetos esplenectomizados permite concluir que las funciones del bazo pueden ser vicariadas, llegándose a una equilibración de todas las funciones en que se sabe que interviene después de su supresión.

RESUMEN.

Existen diversos cuadros hematológicos, que pueden derivar de un trastorno de maduración de la médula ósea, en los que creemos de dudosa propiedad el término de aplasia; siendo la médula hipercelular, sugerimos que sean designados en general "dismieloidias". Una dismieloidia es el resultado de un desequilibrio en los factores reguladores de la maduración y suelta de las células de origen mieloide. Entre las causas que pueden originar tal dismieloidia debe contarse ante todo con la hiperfunción del bazo. Entonces puede hablarse de una "dismieloidia esplenógena" (o por hiperesplenía). La dismieloidia esplenógena puede ser primaria y constituir la enfermedad, o bien puede inscribirse como proceso secundario o añadido a otras enfermedades (Gaucher, síndrome de Felty, Brill-Baehr-Rosenthal, Schaumann-Boeck, kala-azar, síndromes bantianos, cirrosis, etc.). En todo caso su mecanismo sería principalmente la acción de una hormona producida en exceso en el bazo. La hiperplasia folicular que uniformemente presentan tales bazos, permite pensar que dicha hormona inhibidora de la maduración se produzca en los folículos linfáticos como hormona antagonista de la maduración de las células mieloides. Se describen los cuadros clínicos de la dismieloidia esplenógena. La importancia de conocer estos cuadros es, además de conceptual, práctica, en cuanto permite la curación por la esplenectomía de estos cuadros, que evolucionan con frecuencia fatalmente, o al menos constituyen enfermedades crónicas de difícil reversibilidad. El concepto de una hiperesplenía es antiguo, arranca del pasado siglo con las descripciones de GRISSINGER y STRUMPELL; fué objeto de estudio por parte de EPPINGER, FRANK, HIRCHSFELD, NAEGELI, etcétera, y se ha enriquecido en los últimos años con una serie de observaciones que reafirman y amplían el concepto.

BIBLIOGRAFIA

1. RHOADS Y MILLER.—(Cit. sub. 9.)
2. FRANK, E.—En el *Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe de Schittenhelm*, tomo II, 289, 1935. Ed. Springer.
3. DAMESHEK, W.—*Blood*, 1, 12, 1946.
4. EPPINGER, H.—*Die hepatolienalen Erkrankungen*, 1920. Berlin. Ed. Suringer.
5. NAEGLI, O.—*Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 5.^a edición. Ed. Springer, Berlin, 1935.
6. HIRCHSFELD, H.—En el *Handbuch der spezielle Pathologie und Therapie der inneren Krankheiten*, 8, 760, 1920.
7. WISEMAN, B. K. y CH. A. DOAN.—*Ann. Int. Med.*, 16, 1.097, 1942.
8. DOAN, CH. y C. S. WRIGHT.—*Blood*, 1, 10, 1946.
9. ROHR, K.—Das menschliche Knochenmark, pág. 318. II. Auf. Ed. Thieme, 1949.
10. SCHOEN, R. y W. TISCHENDORF.—*Klinische Pathologie der Blutkrankheiten*, pág. 302. Ed. Thieme, 1950.
11. KONO, I.—*Arch. Pathol.*, 1, 658, 1925.
12. CICOWAKI, D.—*Wien. Klin. Wschr.*, 2, 963, 1940.
13. HUTCHINSON, H. E. y W. D. ALEXANDER.—*Blood*, 9, 986, 1954.
14. HEINLE, R. W. y W. D. HOLDEN.—*Surg. Gynec. a. Obst.*, 98, 79, 1949.
15. WEISS, H. A. y W. T. COLLINS.—*Blood*, 4, 278, 1949.
16. MALLARMÉ, J.—*Acta Hematol.*, 1, 109, 1948.
17. LUBARSCH, O.—*Handbuch der spezielle pathologische Anatomie und Histologie de Henke-Lubarsch*, 1-2, 1927. Berlin. Ed. Springer.
18. SCHITTENHELM, L.—*Handbuch Krankh. d. Blutes u. d. blutbildende Organe*. Ed. Springer, 1925.
19. EISENMANN, G. y W. DAMESHEK.—*New Eng. J. Med.*, 251, 1.044, 1954.
20. SCHUELLEN, H.—*Lehrbuch der klinischen Haematologie*, 5.^a ed. Auf. Ed. Thieme, 1953.
21. JIMÉNEZ DÍAZ, C., G. PANIAGUA, J. PARRA, P. BARREDA y J. R. MIÑÓN.—*Rev. Clin. Esp.*, 46, 216, 1952.
22. BLACKFAN, K. D. y L. K. DIAMOND.—*Atlas of the blood in children*. Neuva York, 1944.
23. LEHDORF, H. y O. PITKIN.—*Acta Hematol.*, 3, 337, 1950.
24. PALMEN, K. y B. VAHLQUIST.—*Acta Hematol.*, 4, 273, 1950.
25. CARTWRIGHT, G. E., H. L. CHUNG y A. CHANG.—*Blood*, 3, 249, 1948.
26. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—*Münch. Med. Wschr.*, 2, 1957.
27. BERMAN, L., A. A. KLEIN, H. J. LINN y G. S. BATES.—*Blood*, 5, 286, 1950.
28. WIARD, B. A. y S. L. ROBBINS.—*Blood*, 7, 631, 1952.
29. VIDERAEK, A. y O. KOPOF.—*Acta Hematol.*, 6, 147, 1951.
30. WRIGHT, C. S., CH. A. DOAN, B. A. BOURONCLE y R. M. ZOLLINGER.—*Blood*, 6, 195, 1951.
31. BELL, W. N. y H. G. ALTON.—*Acta Hematol.*, 13, 1, 1955.
32. LOEB, V. C., V. MOORE y R. DUBACH.—*Am. J. Med.*, 15, 499, 1953.
33. KLEMPERER, G.—En el *Handbook of Hematology*, de Downey.
34. MORALES, M.—La citología de los ganglios linfáticos. Madrid, 1955, y varios trabajos en *Rev. Clin. Esp.* (1955-56).
35. TORRIOLI, M.—*Acta Hematol.*, 4, 211, 1950.
36. HAAM, E. y A. J. AWNY.—*Am. J. Clin. Path.*, 1, 313, 1948.
37. GIBLETT, E. A., A. G. MOTULSKY, F. CASSERD, B. HOUGHTON y C. A. FINCH.—*Blood*, 11, 1.118, 1956.
38. DOWNS, A. W.—*Blood*, 13, 948, 1948.
39. DOWNS, A. W. y N. B. EDDY.—*Am. J. Physiol.*, 63, 479, 1923.
40. BOCK, D. H. y B. FRENZEL.—*Klin. Wschr.*, 17, 1.315, 1938.
41. PALMER, J. G., E. J. EICHWALD, G. E. CARTWRIGHT y M. M. WINSTROBE.—*Blood*, 8, 72, 1953.
42. PANIAGUA, G.—Anemias aplásicas. Pon. al II Congr. Nac. Med. Int. Madrid, 1955.
43. MORALES, M. y C. JIMÉNEZ DÍAZ.—*Rev. Clin. Esp.*, 18, 88, 1945.

SUMMARY

There are various haematologic conditions that may be derived from a disturbance in bone marrow maturation for which the term 'aplasia' is, in the writers' opinion, of dubious propriety, since the marrow is hypercellular. The writers suggest that the general term "dysmyeloidia" be used instead. Dysmyeloidia is the result of the imbalance of the factors regulating maturation and release of cells of myeloid origin. The causes that may give rise to dysmyeloidia include, above all, hyperfunction of the spleen. The term "splenogenic dysmyeloidia" (or dysmyeloidia due to hypersplenism) is then appropriate. Splenogenic dys-

myeloidia may be a primary disease; or it may occur as a secondary condition or addition to other diseases (Gaucher's disease; Felty's syndrome; Brill-Baehr-Rosenthal disease; Schaumann-Boeck disease; kala-azar; Banti-like syndromes; cirrhoses, etc.). Whatever the case, its mechanism would mainly be the action of a hormone produced in the spleen in an excessive amount. The follicular hyperplasia consistently seen in such spleens leads to the assumption that the hormone capable of inhibiting maturation is produced in the lymphatic follicles, as a hormone antagonistic to the maturation of myeloid cells. The clinical pictures of splenogenic dysmyeloidia are described. It is important, both from the practical and conceptual points of view, to know these pictures since it is possible to cure these conditions, which frequently run a fatal course or at least constitute chronic, difficultly reversible diseases, by splenectomy. The concept of hypersplenism is old; it dates back to the last century with the descriptions of Grissinger and Strumpell and was studied by Eppinger, Frank, Hirchsfeld, Naegele, etc.; it has been enriched in the last years with a series of observations which strengthen and amplify it.

ZUSAMMENFASSUNG

Es gibt verschiedene hämatologische Bilder die in einer Störung der Reifung des Knochenmarks ihre Ursache haben können. Da das Knochenmark hyperzellulär ist, erscheint uns der Ausdruck "Aplasie" nicht zutreffend und möchten deshalb, im allgemeinen die Bezeichnung "Dysmyeloidie" vorschlagen. Eine Dysmyeloidie ist das Resultat eines gestörten Gleichgewichtes der Regulierungsfaktoren der Knochenmarkreifung und der Freilassung der Zellen myeloischen Ursprungs. Unter den Umständen die eine derartige Dysmyeloidie verursachen können, ist vor allem eine Hyperfunktion der Milz zu zählen, wobei in diesem Falle von einer Dysmyeloidie lienalen Ursprungs (oder durch Hypersplenie) gesprochen werden kann. Diese splenogene Dysmyeloidie kann entweder einen primären Zustand darstellen, d. h., die Krankheit selbst, oder als sekundärer, anderen Erkrankungen hinzugefügter Prozess betrachtet werden (Gaucher; Felty'sches Syndrom; Brill-Baehr - Rosenthal; Schaumann - Boeck; Kala-azar; Banti'sche Syndrome; Zyrrhose, usw.). Der Mechanismus wäre sonach immerhin hauptsächlich die Wirkung eines in der Milz in übermässiger Menge erzeugten Hormones. Die folliculäre Hyperplasie, die derartige Milzorgane einheitlich aufweisen spricht dafür, dass die besagte Substanz mit ihrer reifungshemmenden Wirkung in den lymphatischen Follikeln als ein der Reifung der myeloischen Zellen entgegenwirkendes Hormon gebildet wird. Es werden die klinischen Bilder der splenogenen Dysmyeloidie

beschrieben und darauf hingewiesen, dass das Wahrnehmen dieser Bilder nicht nur einen konzeptuellen Wert besitzt, sondern auch seine praktische Bedeutung hat, indem es zu einer erfolgreichen Behandlung mittels Splenektomie veranlasst. Bleiben die Bilder hingegen unerkannt, so kann es zu einem fatalen Ausgang kommen, oder zumindest zu einer chronischen und schwer reversierbaren Krankheit führen. Der Begriff einer Hypersplenie ist nicht neu; man begegnet ihm schon im vorigen Jahrhundert in den Beschreibungen von Grissinger und Strumpell, später dann in den Forschungen von Eppinger, Frank, Hirschfeld, Naegeli, usw. In den letzten Jahren ist noch eine Reihe von Beobachtungen hinzugekommen, die eine neue Bekräftigung und Erweiterung des Begriffes mit sich gebracht haben.

RÉSUMÉ

Il existe différents tableaux hématologiques qui peuvent provenir d'un trouble de maturation de la moelle osseuse, où le terme "aplasie" est considéré de douteuse propriété, s'agissant de la moelle hypercellulaire; nous suggérons qu'il soit désigné en général "dismyèloïdie". Une dismyèloïdie c'est le résultat d'un déséquilibre dans les facteurs régulateurs de la maturation et libération des cellules d'origine myéloïde. On doit surtout compter, parmi les causes qui peuvent produire ce déséquilibre, sur l'hyperfonction de la rate. On peut ainsi parler d'une "dismyèloïdie" splénogène (au par hypersplénie). La dismyèloïdie splénogène peut être primaire et constituer la maladie, ou peut s'inscrire comme un processus secondaire ou ajouté à d'autres maladies (Gaucher; syndr. Felty; Brill-Baehr-Rosenthal; Schaumann-Boeck; kala-azar, syndromes bantiens, cirrhoses, etc.). En tout cas son mécanisme serait principalement l'action d'une hormone produite en excès dans la rate.

L'hyperplasie folliculaire que ces rates présentent uniformément permet de croire que cette hormone inhibitrice de la maturation se produirait dans les follicules lymphatiques, comme hormone antagoniste de la maturation des cellules myéloïdes. On décrit les tableaux cliniques de la dismyèloïdie splénogène.

L'importance de connaître ces tableaux c'est, outre le concept, pratique, tant qu'à permettre la guérison par splenectomie des ces tableaux qui évoluent avec fréquence fatallement ou constituent tout au moins des maladies chroniques de réversibilité difficile.

Le concept d'une hypersplénie est ancien; il provient du siècle dernier avec les descriptions de Grissinger et Strumpell; il fut étudié par Eppinger, Frank, Hirschfeld, Naegeli, etc., et s'est enrichi pendant les dernières années avec une série d'observations qui confirment et amplifient le concept.

PROTEOLISIS EN EL CHOQUE ANAFILACTICO "IN VITRO"

J. M. SEGOVIA, L. PARIS y J. M. LINAZASORO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Al descubrirse la anafilaxia experimental en los animales, se intentó encontrar una explicación patogénica para todos los fenómenos observados en la misma. Una de las primeras hipótesis fué la que admitía la intervención de un fermento proteolítico activado en el momento mismo de producirse el choque anafiláctico. El mecanismo de esta hipotética actividad proteolítica fué muy discutido: JOBLING y PETERSEN¹ (1914) creían que en la anafilaxia se producía una brusca disminución de una antiproteasa sérica, con lo que se dejaría en libertad de actuación a los fermentos proteolíticos del plasma. En el mismo sentido pensaban BAYLIS y ROSENTHAL², para los cuales la unión del antígeno con el anticuerpo específico en la sangre circulante arrastraría al factor proteolítico, siendo atacadas entonces las proteínas del plasma por los fermentos trípticos naturales. FRIEDBERGER³ (1919) sostuvo que la unión del antígeno y anticuerpo con el complemento daría lugar a una sustancia tóxica, a la que denominó "anafilactoxina", dotada también de propiedades proteolíticas.

Todas estas hipótesis se basaban en observaciones antiguas, realizadas a finales del siglo pasado por SCHMIDT y MÜLHEIM, los cuales describieron la reacción que se producía en el perro por la inyección intravenosa única de la llamada peptona de Witte (una mezcla de albúminas y peptonas obtenidas por la digestión péptica de la fibrina), observando el descenso de la presión arterial, diarreas mucosanguinolentas, congestión del hígado y pérdida de la coagulabilidad de la sangre, es decir, el mismo cuadro del choque anafiláctico que se obtiene en el perro por la inyección del antígeno al que previamente había sido sensibilizado el animal. La supuesta proteolisis en la reacción anafiláctica liberaría sustancias similares a las que constituían la peptona de Witte.

No obstante, todas estas teorías enzimáticas de la anafilaxia tenían pocos argumentos experimentales en qué basarse, hasta el punto que cuando en 1922 DALE y KELLAWAY⁴ revisaron el problema, creyeron justificable excluir el mecanismo proteolítico en la explicación del choque anafiláctico.

En los últimos años, un gran número de observaciones experimentales han venido a dar nuevos impulsos a la teoría proteolítica de la anafilaxia. ROCHA E SILVA⁵, en 1939, demostró que la inyección intravenosa de tripsina a los animales de laboratorio produce un cuadro similar al del choque anafiláctico clásico. Lo mismo podía obtenerse por la inyección de veneno