

residuales que les dificultaban sus ocupaciones habituales. En orden de frecuencia los síntomas encontrados fueron hiperhidrosis, dolor, frialdad de pies, adormecimiento, alteraciones de la coloración de la piel y molestias articulares.

Las molestias subjetivas y los trastornos funcionales eran en general más intensos en invierno que en verano (excepto la hiperhidrosis), y asimismo eran más intensos de lo que cabía esperar por los hallazgos exploratorios. Estos fueron negativos en las congelaciones leves; en las congelaciones de tercer grado consistieron en cicatrices y características deformidades de las uñas, y en las de mayor intensidad había además mutilación de las falanges terminales y cambios radiográficos consistentes en la aparición de imágenes yuxtaarticulares en sacabocado.

Para SCHUMACKER y LEMPKE<sup>17</sup>, la hipersudoración, sensibilidad al frío, dolor y parestesias residuales de estos enfermos, responden a una hiperactividad simpática, que ellos consideran la más importante secuela de la congelación después de la pérdida de tejidos. En general todas estas molestias se reducen con el transcurso del tiempo, pero en ocasiones son muy persistentes; en estos casos la simpatectomía lumbar resulta muy eficaz.

Frente a este cuadro de congelación local, y apareciendo independiente o conjuntamente, tenemos el de congelación general, debido a un desequilibrio entre la producción y la pérdida de calor, por fracaso de la termorregulación. El individuo sufre un enfriamiento progresivo, con lentitud del pulso, bradipnea, debilidad general, fatiga, astenia, marcha vacilante, obnubilación de la vista, somnolencia invencible, hasta que cae postrado con envaramiento, para no levantarse más.

El diagnóstico de las congelaciones graves no es difícil, pues siempre hay precedentes de exposición al frío, y son típicos los signos objetivos de la congelación de los tejidos. En las congelaciones de tipo moderado, el diagnóstico de congelación o de pernio agudo, puede ser en gran parte una cuestión de elección de nomenclatura. Digamos, por último, que para el pronóstico de la congelación es importante el reconocimiento de una enfermedad arterial oclusiva asociada, para lo cual, aparte de tener en cuenta la historia de claudicación intermitente, pies fríos, fenómenos de Raynaud o flebitis superficial, llevaremos a cabo una completa exploración del estado de la circulación periférica.

## ORIGINALES

### ANEMIA MICRODREPANOCÍTICA (DREPANOCITOSIS-TALASEMIA)

F. SCHAPOSNIK, N. R. BOTTINO, M. PALATNIK,  
R. O. PELUFFO y Sr. O. CHALAR.

Universidad Nacional de La Plata.  
Facultad de Ciencias Médicas.

El estudio de las anemias hemolíticas intracorporales ha experimentado un extraordinario progreso en la última década, a partir del reconocimiento por parte de PAULING y cols. de la existencia de una hemoglobina anormal responsable de la deformación de los hematíes en la drepanocitosis. La incorporación de la electroforesis en papel de filtro a la investigación de los tipos hemoglobínicos ha permitido a su vez, en los últimos cinco años, fundar todo un capítulo hematológico en constante expansión: el de las hemoglobinopatías hereditarias.

La identificación de un gran número de hemoglobinas anormales basándose en su distinta movilidad eléctrica, en conjunción con la desnaturalización alcalina, que permite la separación de la hemoglobina fetal, ha obligado a la revaluación nosológica de dos entidades: la drepanocitosis y la talasemia. Y ha permitido, por otra parte, reconocer la existencia de otras ane-

mias hemolíticas independientes, debidas a anomalías en la síntesis de la molécula hemoglobínica, todas ellas transmitidas genéticamente.

La presencia de una hemoglobina anormal en los hematíes es debida a la ocurrencia de una mutación en uno o los dos progenitores. En las células somáticas los genes se disponen en pares, derivando cada miembro del par de cada progenitor; los componentes de cada par se denominan genes alelomorfos y ocupan posiciones similares en el par de cromosomas homólogos<sup>20</sup>. Si los dos padres transmiten un mismo gen anormal de hemoglobina, el sujeto padecerá una hemoglobinopatía homocigótica; si uno de los progenitores transmite un gen anómalo y el otro un gen de hemoglobina normal, el sujeto será un heterocigota portador de un rasgo hemoglobínico patológico, pero asintomático (fig. 1); finalmente, si el sujeto hereda de ambos padres genes de diferentes hemoglobinas anormales, será portador de una hemoglobinopatía heterocigótica doble (fig. 2), cuya gravedad suele ser menor que la de los sujetos con enfermedad homocigótica.

Además de las hemoglobinas normal y fetal, que se designan con las letras A y F, respectivamente, se han identificado hasta el presente diez hemoglobinas anormales, cuya nomenclatura convencional en letras del alfabeto corresponde a la cronología de su descubrimiento, con

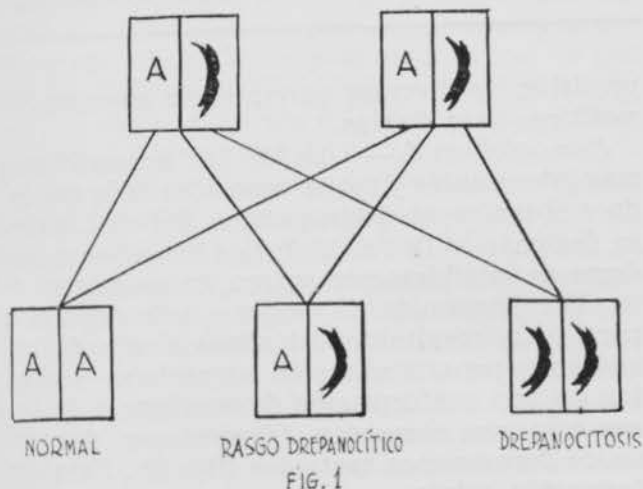
excepción de la hemoglobina S, que define la tendencia de los hematíes poseedores de ese pigmento de deformarse en medios empobrecidos en oxígeno (S, inicial de sickling o falciformación); estas hemoglobinas son:

A, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L y S<sup>11</sup>.

Los pigmentos más conocidos ofrecen las siguientes diferencias de comportamiento<sup>10</sup>:

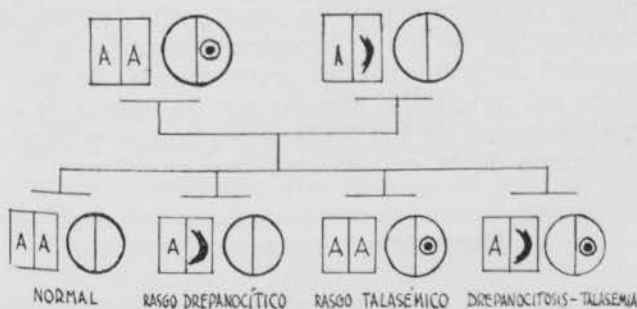
**Hemoglobina A (normal).**—Es muy soluble y lábil a la desnaturalización alcalina.

#### GENÉTICA DE LA DREPANOCITOSIS



**Hemoglobina F (fetal).**—Se caracteriza por su resistencia a la desnaturalización alcalina; comprende 48 a 89 por 100 de la hemoglobina del recién nacido, disminuye en el primer año de vida y es difícilmente detectable al cabo de treinta meses; a partir de entonces el máximo del niño y el adulto es 2 por 100.

#### GENÉTICA DE LA ANEMIA MICRODREPANOCITICA



Modificada de CHERNOFF.

**Hemoglobina S.**—Difiere por su movilidad electroforética y su escasa solubilidad, sobre todo cuando es desoxigenada.

**Hemoglobina C.**—Es de lento desplazamiento eléctrico y tiene mayor solubilidad que A. Su presencia determina un elevado porcentaje de target-cells.

**Hemoglobina D.**—Tiene la misma velocidad electroforética que S, pero se diferencia por su solubilidad, similar a la de la hemoglobina normal.

**Hemoglobina E.**—Tiene una movilidad ligeramente mayor que C.

**Hemoglobina G.**—Exhibe un desplazamiento igual que F en el campo eléctrico, pero es lábil a la desnaturalización alcalina.

**Hemoglobinas H e I.**—Tienen igual movilidad electroforética con pH 8,6, pero con pH 6,5 la Hb. H se desplaza hacia el cátodo y la Hb. I hacia el ánodo<sup>11</sup>.

**Hemoglobina J.**—Presenta un desplazamiento intermedio entre Hb. A y Hb. I.

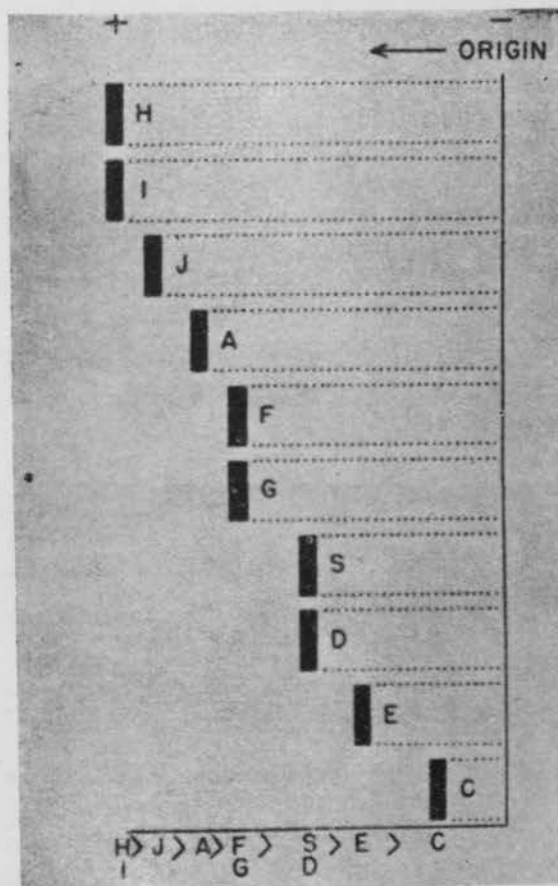


Fig. 3.—Tomada de SMITH.

En la figura 3 puede verse la representación esquemática de la movilidad relativa de las hemoglobinas anormales, según SMITH<sup>30</sup>; la figura 4 muestra los patrones electroforéticos de las hemoglobinopatías hereditarias más comunes, de acuerdo con dicho autor. En el cuadro I, tomado de CHERNOFF<sup>3</sup> y<sup>4</sup>, constan las características de las hemoglobinas más conocidas.

En la actualidad se conocen 3 locus, o posiciones de los cromosomas, que pueden ser ocupados por los genes hemoglobínicos heredados:

En el locus 1 son alelomorfos los genes de las hemoglobinas A, S y C, de tal manera que las combinaciones posibles son: AA, SA, CA, CS, SS y CC.

## CUADRO I

## PROPIEDAD BIOQUIMICA COMPARATIVA DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

(Según CHERNOFF <sup>23</sup>).

	Desnaturalización alcalina	Punto isoeléctrico	Movilidad electroforética anódica	Solubilidad de Hb. reducida
A	Normal.	6,87	2	Alta.
F	Alcali-resistente.	6,98	3	Mayor que A.
S	Normal.	7,09	4	Muy baja.
C	Normal.	7,30	6	Mayor que A.
D	Normal.	7,09	4	Igual que A.
E	Normal.	No hay datos.	5	Igual que A.
G	Normal.	6,98	3	No hay datos.
H	Normal.	Menor de 6,87	1	No hay datos.

En el locus 2 son alelomorfos los genes de A y G con las siguientes combinaciones posibles: AA, GA y GG.

En el locus 3 son alelomorfos la Hb. A y el gen talasémico (T); los genotipos posibles son AA, AT (talasemia menor) y TT (talasemia mayor).

Puesto que el gen talasémico ocupa distinto lugar en el cromosoma que el gen drepanocítico, un sujeto puede heredar de un progenitor

precisión las diversas variantes de anemias hemolíticas hereditarias.

**Hemoglobina S.**—Una de las hemoglobinas más interesantes y mejor conocidas es la que induce el fenómeno drepanocítico, del cual deriva su designación (S : sickle). Los hematíes poseedores de este pigmento sufren, en ambientes de tensión disminuida de oxígeno, una distorsión particular, resultante del alineamiento de sus moléculas por cristalización intracelular <sup>2</sup>; adoptan así una conformación de semiluna o de hoz con extremos elongados, filamentosos, denominados formaciones tactoides (fig. 5). Esta deformación celular es reversible y al aumentar la concentración de oxígeno el eritrocito reasume su forma original.

El fenómeno drepanocítico resulta de la baja solubilidad de la Hb. S al estado reducido (1/100 de la Hb. normal); la deformación eritrocítica origina, a su vez, un aumento de la viscosidad sanguínea y una mayor fragilidad mecánica de los hematíes, cuyo término medio de vida está apreciablemente reducido. Todos los factores que enlentescan la circulación o determinen hipoxia local pueden inducir, en pacientes portadores de esta hemoglobina anormal, el fenómeno de falciformación "in vivo"; ello facilita la destrucción de los eritrocitos, aumenta la viscosidad sanguínea y la eritroestasis. Se establece así un círculo vicioso que da cuenta de la mayor parte de los hallazgos clínicos y hematológicos de la enfermedad drepanocítica.

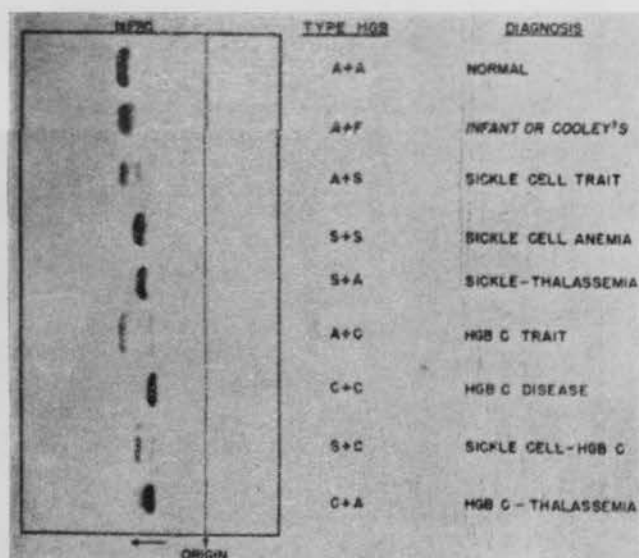


Fig. 4.—Tomada de SMITH.

ambos genes y del otro un único gen drepanocítico; el sujeto engendrado será portador, pues, de una hemoglobinopatía heterocigótica compleja, resultante de la combinación de dos genes drepanocíticos y uno talasémico.

El descubrimiento de los defectos genéticos resultantes de las combinaciones de hemoglobinas anómalas ha obligado a la reconsideración del diagnóstico de muchos enfermos portadores de las llamadas formas atípicas de talasemia o drepanocitosis; se ha comprobado que estas enfermedades constituyen complejos nosológicos en los que se agrupan hemoglobinopatías distintas. El estudio electroforético de estos pacientes y sus familias ha permitido calificar con mayor

## ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA.

Comprende genéricamente todos los procesos hematológicos vinculados a la presencia de hematíes con Hb. S. La presencia de ese pigmento puede evidenciarse espontáneamente por el hallazgo de drepanocitos en los extendidos de sangre periférica, o puede inducirse su formación mediante ciertos tests basados en la desoxigenación de la sangre: preparados sellados con parafina, agregado de agentes oxidantes como bisulfito de sodio o ácido ascórbico, test de SHERMAN <sup>24</sup>, etc. Pero un test positivo de falciformación sólo establece la existencia de Hb. S en el



interior del hematíe y no permite la identificación precisa del padecimiento. Para una correcta calificación nosológica es menester el análisis electroforético cuantitativo de la hemoglobina, junto con la técnica de la desnaturalización alcalina.

La enfermedad drepanocítica involucra los siguientes procesos hematológicos:

1. *Rasgo drepanocítico*.—Representa un estado heterocigótico, por herencia de un solo gen de Hb. anormal, en tanto que el gen aleomorfo es normal (fig. 1). El análisis electroforético demuestra la existencia de hemoglobinas A y S, constituyendo esta última 24 a 45 por 100 del total. La frecuencia de este rasgo es muy grande: 9 por 100 en los negros americanos, 45 por 100 en algunas tribus africanas<sup>30</sup> y hasta 30 por 100 de la población de ascendencia caucásica en algunas regiones del norte de Grecia<sup>19</sup> y<sup>20</sup>. Se han descrito ejemplos de portadores de raza blanca, aunque algunos suponen que existe en esos casos mezcla de sangre negra.

Casi siempre el rasgo drepanocítico representa una condición asintomática, detectable por los tests de falciformación o el análisis electroforético cuando se estudian sistemáticamente ciertas comunidades. Esta aparente benignidad ha sido reconsiderada recientemente: existen numerosos casos que presentan hematurias e infartos esplénicos, sobre todo en vuelos de altura, por falciformación local. Desde el punto de vista hematológico, las constantes corpusculares son normales, lo mismo que la fragilidad mecánica y osmótica; el tiempo de vida media es normal.

2. *Anemia drepanocítica*.—Los individuos portadores de esta anemia hemolítica crónica han heredado de ambos padres los genes drepanocíticos (fig. 1); se trata, pues, de un estado heterocigótico. El análisis electroforético demuestra que la mayor parte del pigmento hemoglobínico es de la variedad S (60 a 99 por 100) y el resto (1 a 40 por 100) es hemoglobina fetal. Los hematíes de estos pacientes son de tres tipos<sup>26</sup>, <sup>27</sup>, <sup>28</sup> y <sup>29</sup>: a) Los que tienen predominantemente Hb. S y poco o nada Hb. F. b) Los que contienen ambos pigmentos. c) Los que tienen preponderantemente Hb. F y poca proporción de Hb. S. Estos últimos son los más resistentes, aunque su sobrevivencia es considerablemente menor que la de los eritrocitos normales.

Clínicamente se manifiesta por debilidad, disnea de esfuerzo, fatigabilidad fácil, crisis viscerálgicas febriles, manifestaciones reumatoideas, palidez, subictericia, retardo del crecimiento e inmadurez sexual, frecuentes ulceraciones supramaleolares superficiales, agrandamiento cardíaco y soplos hémicos; la conjunción de estos últimos con un alargamiento del espacio PR en el electrocardiograma y la presencia de crisis periódicas de artritis febriles, puede inducir al diagnóstico erróneo de fiebre reumática.

El hígado es frecuentemente palpable en los niños; en cuanto a la esplenomegalia, se encuentra en 1/3 de los casos en la primera década de la vida<sup>30</sup> y en 10 por 100 de los casos a partir de esa edad. Durante las exacerbaciones de la enfermedad el bazo es asiento de infartos por impactación de drepanocitos en los vasos esplénicos, con organización fibrosa ulterior; ello motiva una reducción progresiva del tamaño hasta alcanzar a pesar sólo unos pocos gramos y se conoce con el término de autoesplenectomía. La trombosis de los vasos cerebrales puede originar diversos síndromes neurológicos; suelen observarse asimismo lesiones renales por infartos múltiples, y en esta enfermedad, así como en el rasgo drepanocítico, parece heredarse genéticamente una incapacidad de concentrar la orina por encima de 1.018. Finalmente, la hiperplasia medular puede provocar alteraciones óseas diversas, particularmente espesamiento del diploe craneano.

El cuadro hematológico muestra una anemia normocrómica y normocítica con niveles de hemoglobina entre 7 y 9 gr.; los hematíes tienen una sobrevivencia acortada (15 a 60 días). En los extendidos se encuentra anisocitosis, punteado basófilo, target-cells y algunos drepanocitos; con las pruebas de desoxigenación, la falciformación alcanza inmediatamente al 100 por 100. Existe reticulocitosis elevada (5 a 20 por 100) y hematíes nucleados, expresión de la hiperactividad medular. Suele encontrarse asimismo leucocitosis neutrófila, número normal de plaquetas y moderado aumento de la bilirrubinemia.

Los pacientes experimentan crisis de dos tipos<sup>3</sup> y<sup>4</sup>: unas, de orden clínico, se caracterizan por la aparición de mialgias, manifestaciones reumatoideas y dolores abdominales; las otras son crisis hematológicas, generalmente aplásicas, con brusca caída de los hematíes, reticulocitos y niveles de hemoglobina.

El pronóstico de esta enfermedad es grave y muchos de las pacientes mueren en los primeros años de vida por trombosis o infecciones intercurrentes. Algunos, empero, alcanzan la cuarta y quinta década. No se conoce tratamiento alguno que modifique el curso de la afección.

3. *Drepanocitosis Hb. C*.—Es una variante de la enfermedad drepanocítica en la que un padre transmite el gen de la Hb. S y el otro el de la Hb. C; se trata, pues, de un estado heterocigótico doble. Clínicamente la gravedad es menor que la de la drepanocitosis homocigótica y algunos casos incluso son asintomáticos. Se supone actualmente que entre 15 y 20 por 100 de los casos considerados antes como formas leves de drepanocitosis, reevaluados con el análisis electroforético, son en realidad combinaciones de Hb. S y C. Las crisis, menos frecuentes, tienen iguales características clínicas; en cuanto a la esplenomegalia, puede progresar en la edad adulta en lugar de disminuir<sup>30</sup>.

Hematológicamente la anemia es leve, micro-

cítica y normocrómica. El VCM y la CMHC son generalmente normales; existe reticulocitosis elevada, aunque la hiperplasia medular no es tan intensa. En los extendidos se comprueban escasos o ningún drepanocito y elevada cantidad de target-cells (20 a 85 por 100); con los tests de desoxigenación se obtiene rápidamente la falciformación y con el test de Sherman el número de drepanocitos alcanza hasta el 15 por 100<sup>20</sup>.

4. *Drepanocitosis Hb. D.*—Los portadores de esta anemia hemolítica, de carácter leve, son heterocigotas que heredan el rasgo drepanocítico de un progenitor y el gen Hb. D del otro; como ambas hemoglobinas tienen igual desplazamiento electroforético, su diferenciación se basa en la distinta solubilidad. Los pacientes conocidos hasta ahora son de raza blanca, exhiben moderada anemia (8 a 9 gr. de Hb., dos a tres millones de hematíes), encontrándose en los extendidos poiquilocitosis, anisocitosis, policromasia y pocas células falciformes; los target-cells son infrecuentes; el análisis muestra la existencia de Hb. F hasta 12 por 100.

5. *Drepanocitosis Hb. G.*—Las características clínicas de esta anemia se asemejan a las de la anemia microdrepanocítica que describiremos a continuación; resulta de la interacción de un gen drepanocítico y otro para la Hb. G.

6. *Anemia microdrepanocítica (drepanocitosis-talasemia).*—Resulta de la herencia heterocigótica doble de un gen drepanocítico por parte de un progenitor y del gen talasémico por parte del otro. Fué descrita en Italia por SILVESTRONI y BIANCO<sup>25</sup> en 1945, y a partir de entonces reconocida con creciente frecuencia. Se admite actualmente que esta anemia incluye la mayor parte de los casos de enfermedad drepanocítica observada en blancos, generalmente de origen griego o italiano, aun cuando se conocen casos de negros americanos.

El gen talasémico está distribuido en amplios sectores de población, pero prevalece en los habitantes de la cuenca NE del Mediterráneo y entre sus descendientes. En sujetos homocigotas, que heredan de ambos padres el gen anómalo, se desarrolla la talasemia mayor, de carácter grave, y en la que destaca la presencia de leptocitos, hematíes nucleados, anisocitosis, poiquilocitosis, target-cells y ovalocitos.

En la herencia heterocigota de un gen talasémico y otro normal, el sujeto resulta portador del rasgo talasémico, difícil de definir hematológicamente: habitualmente se encuentran macrocitos hipocrómicos, microcitos, target-cells, ovalocitos, poiquilocitosis y punteado basófilo. La talasemia mínima constituye un rasgo que puede pasar inadvertido si no se le busca de intento: se define por una microcitosis hipocrómica, leptocitosis y aumento de la resistencia osmótica<sup>26</sup>.

La drepanocitosis-talasemia (fig. 2) resulta,

como hemos señalado, de la interacción de estos dos genes, que no son alelomorfos, y puede incluso observarse siendo un progenitor normal y el otro transmisor de ambos genes anormales. Cuando se da este tipo de herencia, algunos hijos pueden resultar normales y otros portadores de la anemia microdrepanocítica.

El análisis de la hemoglobina de estos pacientes revela una mezcla de pigmentos: la Hb. S constituye de 60 a 88 por 100 del total; la Hb. F oscila alrededor de 20 por 100 y la Hb. A alcanza en algunos casos a 20 por 100. La fórmula electroforética es, pues, SFA o SA; pero existen descritos casos con 70 por 100 de S y 30 por 100 de F<sup>10</sup>, no diferenciables—desde este punto de vista—de la drepanocitosis homocigótica.

El cuadro clínico es de variable severidad: la facies puede ser normal o mongoloide, existen frecuentes dolores articulares, óseos y abdominales, disminución del desarrollo pondoestatural, ictericia leve y en algunos casos úlceras de las piernas; la hepatomegalia es de grado variable y el bazo está constantemente agrandado, con regresión atrófica a veces similar a la de la drepanocitosis<sup>25</sup>.

Hematológicamente se encuentran macrocitos delgados e hipocrómicos, anisocitosis, poiquilocitosis, ovalocitosis, punteado basófilo y gran cantidad de target-cells. Los drepanocitos, escasos en los extendidos fijos, alcanzan a 100 por 100 cuando se induce la falciformación. Existen fragmentocitos, leucocitosis que puede alcanzar a 40.000, y gran número de normoblastos (hasta 200 y 300 por 100 leucocitos)<sup>3</sup> y <sup>4</sup>. Los hematíes oscilan entre 2,5 y 4,8 millones y la Hb. entre 6 y 9 gr.

*Dificultades en el diagnóstico diferencial entre drepanocitosis y anemia microdrepanocítica.* La posible confusión de estos dos procesos ha sido señalada por muchos autores, incluso contando con el moderno método del análisis electroforético de la hemoglobina. La solubilidad de la Hb. de una drepanocitosis homocigótica con alto tenor de Hb. F puede ser semejante a la de la Hb. de un sujeto con drepanocitosis-talasemia en el que existe elevada cantidad de Hb. S, cantidad moderada de Hb. F y bajo tenor de Hb. A. Cuando la cantidad de Hb. A es menor de 8,2 por 100, puede escapar a la detección electroforética y la solubilidad de ambos procesos caer en el mismo margen<sup>16</sup>.

Estas características, observadas en el paciente que motiva nuestra comunicación, han sido registradas en numerosos casos: así, EDINGTON y LEHMANN<sup>7</sup> y <sup>8</sup> han estudiado dos pacientes en los que ningún método permitió la diferenciación, que se logró al estudiar las respectivas familias. Por lo demás, inclusive el estudio puede fallar: ZUELZER, NEEL y ROBINSON<sup>13</sup> han subrayado que los estigmas talasémicos de uno de los progenitores pueden no existir, a pesar de ser portador del rasgo, y describen casos en los que fué imposible asegurar el diagnóstico dife-



rencial, aun cuando el terreno genético hacía altamente probable que se tratara de anemias microdrepanocíticas. Los obstáculos son mayores aún cuando se carece del estudio de un progenitor—como aconteció en nuestro caso—o de los dos.

CHOREMIS y ZANNOS<sup>29</sup> han demostrado con una amplia casuística que *la pauta electroforética y el cuadro clínico-hematológico pueden ser similares en ambos tipos de pacientes*, y sostie-

riormente por las investigaciones hematológicas. Existieron dificultades para la correcta calificación nosológica debido a la imposibilidad de examinar al padre, de raza blanca y origen italiano, que había fallecido previamente. La madre, de raza negra, presentaba el rasgo drepanocítico, al igual que un hermano de aquélla. Dos hermanos del padre, también italianos del Mediterráneo, exhibían estigmas del rasgo talasémico. En base a las características clínicas,

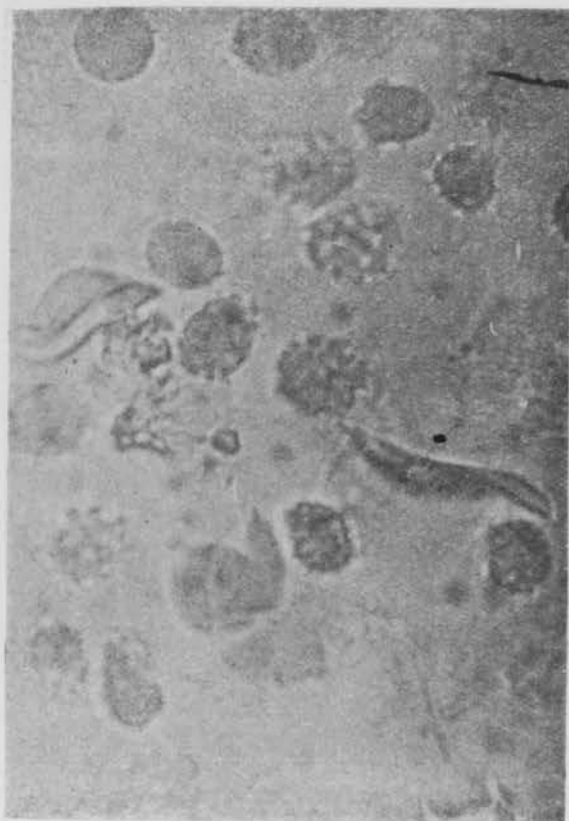


Fig. 5.

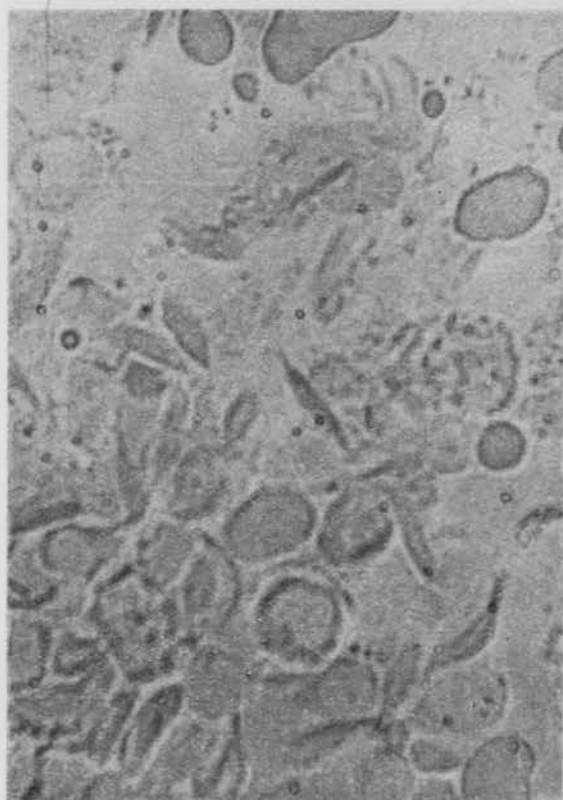


Fig. 6.

nen que la cantidad de Hb. F es de escaso valor en cada caso individual, lo mismo que el análisis electroforético, que puede ofrecer poca o ninguna diferencia de significación. Lo mismo ha sido sostenido recientemente por SINGER y colaboradores<sup>28</sup>: *algunos de sus pacientes carecían de Hb. A y el patrón electroforético era entonces SF, similar al de la drepanocitosis hemozigótica*; otros ejemplos iguales han sido señalados por SMITH y CONLEY<sup>30</sup>.

Es probable que muchos de estos casos de diagnóstico dudoso puedan resolverse en el futuro con el agregado de otras técnicas como la electroforesis en almidón de KUNKEL y WALLENIUS y con la comprobación del gen talasémico mediante estudios del hierro sérico y dosajes de protoporfirina eritrocítica (SINGER).

\* \* \*

Hemos estudiado un paciente en quien se sospechó clínicamente la existencia de la enfermedad drepanocítica, diagnóstico confirmado ulte-

riormente por las investigaciones hematológicas y genéticas que se exponen a continuación, se llegó al diagnóstico de anemia microdrepanocítica.

H. O. N., argentino, de raza negra, de dieciocho años de edad, ingresó al Servicio de Clínica Médica, Sala III del Instituto General San Martín, de La Plata, el 5-V-1957.

El padre, siciliano, falleció a los cuarenta y nueve años por úlcera gástrica complicada; la madre, de raza negra, tiene cuarenta y nueve años y es sana; dos hermanos del paciente son asimismo sanos.

Diez días antes de su ingreso, el enfermo presentó mareos, cefaleas, dolor de nuca y lumbalgias; tres días después, dolores en ambos hombros y sudores vespertinos.

En el examen físico se comprobó fiebre (38,2°), palidez subungueal, de las palmas y conjuntivas, distribución feminoide del vello corporal y pubiano, con escasa barba y bigote; ganglios inguinales y carotídeos del tamaño de un maíz a un peroto, de consistencia aumentada, libres e indolores. Tumefacción dolorosa de ambas articulaciones escapulo-humerales, con manifiesta incapacidad funcional. Intenso erectismo vascular del cuello. El choque de la punta, de carácter reptante, ocupaba el área de la palma de la mano en cuarto y quinto espacios intercostales y por la palpación era intenso y propulsivo. En toda la región precordial se auscultaba un soplo holosistólico de mediana intensidad. Pulso, 90 por minuto, regular;

tensión arterial, 110/44 mm. de Hg.; hígado, palpable en las inspiraciones hasta 3 cm. por debajo del margen condrocostal, con caracteres semiológicos normales y una altura de 11 cm. en la línea media claviclar. El bazo, manifiestamente agrandado e indurado, sobrepasa 6 centímetros el borde costal en apnea y el área percutoria mide 16 cm. en su diámetro longitudinal y 9 cm. en el diámetro transversal; el borde anterosuperior es cortante. Sistema nervioso, normal.

La telerradiografía de corazón mostró un arco medio izquierdo pronunciado.

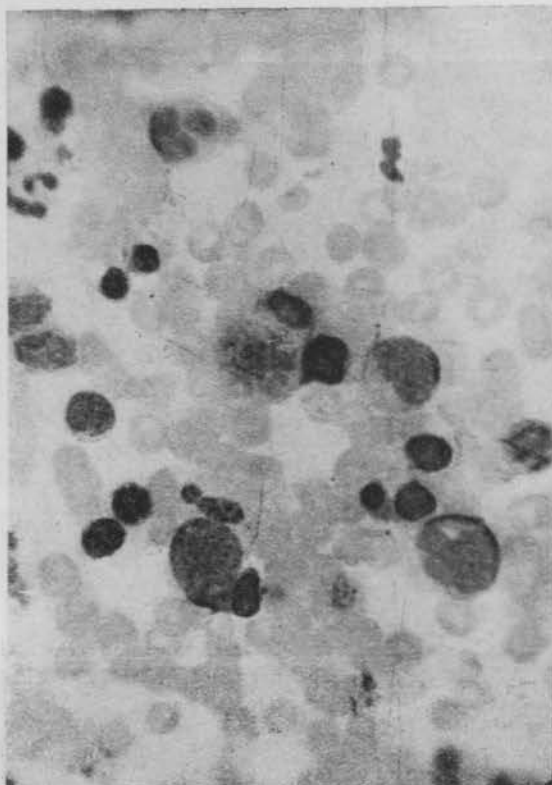


Fig. 7.

Urea, 0,32 gr. por 1.000; glucemia, 1,51 gr. por 1.000; orina normal, con una prueba de concentración que alcanzó un máximo de 1.016; bilirrubinemia indirecta, 9 miligramos por 1.000; directa, 0. Reacción de Takata Ara, positiva, tres cruces; Hanger, positiva, cuatro cruces; McLagan, 3 unidades; Kunkel, 10 unidades; Kunkel al fenol, positiva, dos cruces; cadmio, negativa; formogel, negativa; Weltmann, coagula hasta el tubo 7. Proteinemia, 7,87 gr. por 100; albúmina, 3,32 gr. por 100; globulinas, 4,55 gr. por 100; colesterolemia, 1,58 gr. por 1.000; fosfatasa alcalina, 2,8 unidades Bodansky; urobilinógeno en 24 horas, 0,46 mg.; reacciones de Huddleson y Widal, negativas; Wassermann y Kahn, S. y P., negativas. Dosaje de 17-cetoesteroides urinarios neutros, 2,8 miligramos/24 horas.

**Examen hematológico (16-V-57):** Hematíes, 2.300.000 por mm. c.; volumen globular, 23 c. c. por 100; hemoglobina, 7,1 gr. por 100; VCM, 100 micr. c.; HCM, 31; CHCM, 31 por 100; índice de volumen, 1,15; índice colorimétrico, 1,05; índice de saturación, 0,95. Reticulocitos, 14 por 100; plaquetas, 200.000 por mm. c.; leucocitos, 12.000 por mm. c.; eritrosedimentación, 30 mm. en una hora; neutrófilos, 63 por 100; linfocitos, 10 por 100; monocitos, 4 por 100; eritroblastos basófilos, 2 por 100; policromatófilos, 20 por 100, y ortocromáticos, 1 por 100.

Se observan algunos drepanocitos, numerosos target-cells, anisocitosis, macrocitosis y policromatofilia (figuras 5 y 6).

**Inducción del fenómeno de falciformación.**—Técnica A: Entre porta y cubre parafinado, en estufa a 37,5° C., se induce el fenómeno en 45 minutos. Técnica B: Con el

método de ITANO y PAULING<sup>11</sup>, agregando a una gota de sangre 0,05 ml. de una solución de ditionito sódico y fosfato disódico ajustada a pH 6,8, se induce el fenómeno el 10 minutos.

**Examen de médula ósea.**—Hiperplasia del sector eritroblástico, restantes sectores, normales (fig. 7). Proeritroblastos, 5 por 100; eritroblastos basófilos, 16 por 100; policromatófilos, 78 por 100, y ortocromáticos, 1 por 100. Proporción de eritroblastos, 45 por 100. Se induce en la médula ósea el fenómeno drepanocítico en preparados sellados (fig. 8).

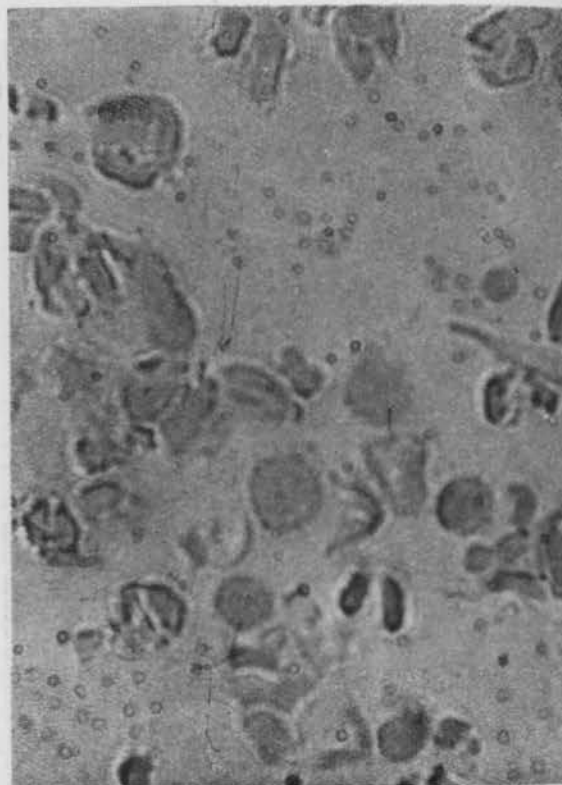


Fig. 8.

**Estudio inmunológico.**—Pruebas directas o globulares. Autoaglutinación:

En medio salino a 4° C., negativo.

En medio salino a 20° C., negativo.

En medio salino a 37° C., negativo.

En medio plasma-albúmina a 4° C., negativo.

En medio plasma-albúmina a 20° C., negativo.

En medio plasma-albúmina a 37° C., negativo.

Reacción del suero antiglobulina humana (prueba de Coombs). Técnica directa, negativa.

Tripsinación de los hematíes. Técnica directa, negativa.

Tripsinación de los hematíes-Coombs (método de Davidsohn-Oyamada), negativo.

Pruebas indirectas o séricas. Isoaglutinación:

En medio salino a 4° C., negativo.

En medio salino a 20° C., negativo.

En medio salino a 37° C., negativo.

En medio plasma-albúmina a 4° C., negativo.

En medio plasma-albúmina a 20° C., negativo.

En medio plasma-albúmina a 37° C., negativo.

Reacción del suero antiglobulina humana (prueba de Coombs). Técnica indirecta, negativa.

Tripsinación de los hematíes (técnica indirecta), negativa.

Tripsinación de los hematíes-Coombs indirecta (reacción de Unger), negativa.

Inducción del fenómeno eritrofagocítico (técnica de Baumgartner), no se induce la eritrofagocitosis.

12-VI-57: Recuento de hematíes, 5.350.000 por mm. c.; volumen globular, 35 por 100; hemoglobina, 11 gr. por

100; VCM, 60 micr. c.; HCM, 20 micromicrogr.; CHCM, 31 por 100; índice de volumen, 0,75; índice de color, 0,70; índice de saturación, 0,95. Reticulocitos, 4 por 100; recuento de plaquetas, 420.000 por mm. c.; recuento de leucocitos, 9.800 por mm. c.; eritrosedimentación, 11 mm. en una hora; mielocitos neutrófilos, 1 por 100; granulocitos neutrófilos, 59 por 100; eosinófilos, 3 por 100; basófilos, 3 por 100; linfocitos, 19 por 100; monocitos, 14 por 100, y eritroblastos policromatófilos, 1 por 100.

Se observan escasos hematíes falciformes. Cuerpos de Howell-Jolly; target-cells en gran proporción; anisopoi-quilocitosis, microcitosis y policromatofilia.

*Inducción del fenómeno de falciformación en los familiares* (técnica de Itano y Pauling).—Positivo en la madre y el hermano de ésta; negativo en los dos hermanos del paciente y en los dos tíos paternos. En estos últimos se encuentran target-cells.

#### ESTUDIOS ELECTROFORÉTICOS.

##### *Análisis bioquímicos. Materiales y técnicas.*

a) *Hemolizados*.—Los hemolizados de oxihemoglobina fueron preparados según la técnica de SINGER y colaboradores<sup>28</sup>. La concentración de los hemolizados obtenidos oscilaba entre 8 y 11 gr. de hemoglobina por 100 ml. Para ser utilizados en las corridas electroforéticas aquéllos se diluían en agua destilada hasta una concentración de aproximadamente 3 gr. 100 ml. si los fereogramas no habían de ser coloreados y de aproximadamente 1 gr./100 ml. en caso contrario.

b) *Electroforesis en papel*.—Se realizaron en el aparato Jouan, con densitómetro semiautomático y en el aparato diseñado por uno de nosotros (N. R. B.)<sup>29</sup> con ligeras modificaciones. Los hemolizados se aplicaban mediante la técnica del cubreobjetos<sup>30</sup>, como una fina banda a través de tiras de 32 por 3 cm. de papel de filtro Whatman número 1. Las corridas se efectuaban en una solución reguladora de veronal-veronal sódico de pH 8,6 y fuerza iónica 0,06. En algunos casos se utilizó fuerza iónica 0,03; las bandas resultantes presentaban mejor resolución, pero eran al mismo tiempo más difusas que las obtenidas con el valor 0,06. Los ensayos de valoración se efectuaron con las corridas logradas con este último valor.

Las condiciones de trabajo más adecuadas eran: fuerza de campo, 6 v./cm.; duración, 12 horas. Finalizada la corrida, las tiras se secaban en estufa a 110° durante 10 minutos y se examinaban y registraban, con el densitómetro mencionado más arriba, sin previa clarificación. Los diagramas obtenidos se aumentaban cuatro veces mediante un pantógrafo, se completaban las curvas mediante el método de WIEDEMANN<sup>31</sup> y las áreas de los picos resultantes se medían con un planímetro.

c) *Resistencia a la desnaturalización alcalina*.—Se practicó la técnica de SINGER y cols.<sup>32</sup>.

d) *Ensayo de solubilidad*.—Se realizó la parte cuali-

tativa de la técnica de ITANO<sup>18</sup> y en las suspensiones resultantes se estimó visualmente el grado de turbidez, el cual se expresó mediante cruces.

#### RESULTADOS Y COMENTARIOS.

El primer ensayo bioquímico que se realizó fué el de una electroforesis en papel en las condiciones descritas de hemolizados de hematíes del paciente, de hematíes normales y de una mezcla aproximadamente 1/1 de los dos. El resultado fué, en el primer caso, una banda neta

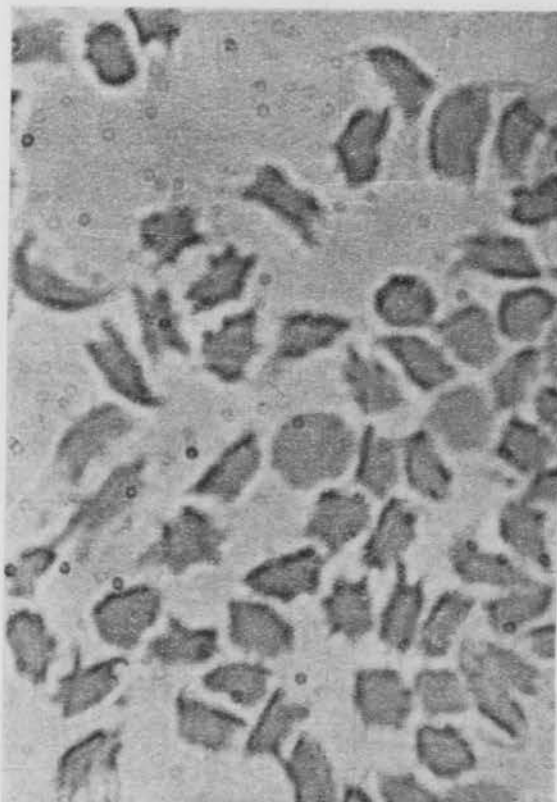


Fig. 9.

aparentemente algo más lenta que la Hb. A, con un "reguero" delantero muy poco resuelto de la banda principal.

La mezcla con Hb. A da en cambio dos bandas neta-mente diferenciadas, correspondiendo evidentemente la más lenta a la fracción principal de la hemoglobina del paciente. Dada su movilidad aparente a pH 8,6, esa fracción principal debía corresponder a Hb. S o D y en especial la primera, dado el ensayo de falciformación positivo en la sangre del paciente. Para comprobarlo se realizó el ensayo de solubilidad (cuadro II), el cual de-

CUADRO II  
RESULTADOS DEL ANÁLISIS BIOQUÍMICO DE LOS HEMOLIZADOS DE LA FAMILIA N

	Fracción R, D y A (%)	Insolubilidad en sol. fosfatos	ELECTROFORESIS		
			Hb. A (%)	Hb. S (%)	Hb. F (%)
H. O. N. (paciente)	20,6	—	—	74,5 ± 6,1	25,5 ± 6,1
P. T. de N. (madre)	—	—	48,6 ± 2,9	51,4 ± 2,9	—
R. D. N. (hermano)	—	—	100	—	—
A. J. N. (hermano)	—	—	100	—	—
M. D. T. (tío materno)	—	—	66,6 ± 2	33,4 ± 2	—



mostró conclusivamente la identidad de la banda principal con la hemoglobina S.

En cuanto a la composición del "reguero", podía tratarse de Hb. A o F, ambas de movilidad aparente muy similar en las condiciones de la experiencia y algo mayor que la de la Hb. S. El ensayo de resistencia a la desnaturalización alcalina (cuadro II) puso de manifiesto la

lación 66,6 por 100 de Hb. A y 33,4 por 100 de Hb. S en el tío materno del paciente. La presencia de Hb. S, en estos dos últimos está confirmada por el test de falciformación positivo y por el ensayo de solubilidad. Ninguno de esos familiares presenta cantidades detectables de hemoglobina álcali-resistente.

En cambio, los dos tíos paternos del paciente (J. N. y A. N.) exhibieron 5 y 7 por 100 de hemoglobina fetal, a lo que se sumó el hallazgo en los extendidos de target-cells.

#### COMENTARIO.

El análisis cuantitativo de la mezcla de las hemoglobinas que formaban parte de la sangre del paciente constituyó un problema arduo, ya que, según se ha dicho, en electroforesis en papel con regulador de veronal a pH 8,6 y fuerza iónica 0,06 la resolución de una mezcla tal, con 75,5 por 100 de Hb. S y 24,5 por 100 de Hb. F, es bastante escasa.

Ensayos realizados a fuerza iónica 0,03 daban manchas mejor resueltas, pero muy difusas y no aptas para el examen densitométrico. A pH ácido los resultados son poco recomendables para la técnica sobre papel<sup>33</sup>, según comprobamos efectuando algunas corridas en regulador de fosfato de pH 6,5 y fuerza iónica 0,05. El problema se circunscribió entonces a resolver el hombro de Hb. F que se insinúa en la ladera frontal del pico de Hb. S (fig. 1).

En efecto, el análisis densitométrico de bandas de Hb. adulta normal proporciona picos con forma de campana de Gauss, simétricos y de base angosta. El examen de los registros de la Hb. del paciente demostraba la presencia de un pico con características especiales: una ladera trasera de pendiente aguda, del tipo suministrado por las proteínas homogéneas, y una ladera frontal de pendiente algo más suave, a veces con un hombro apenas notable. Se decidió entonces analizarlos por los métodos de Wiedemann, dando cuenta el valor bastante grande la desviación standard de la difícil reproducibilidad de estas estimaciones.

#### RESUMEN.

1. Se describe un caso de enfermedad microdrepanocítica; el diagnóstico de la hemoglobinopatía fué sospechado clínicamente y confirmado por los estudios hematológicos del paciente y su familia.

2. El enfermo, de raza negra, desciende de padre blanco y madre negra. El padre, de nacionalidad italiana, falleció, pero se supone que aportó el gen talasémico. La madre transmitió el gen de la hemoglobina S. Un tío, hermano de la madre, también de raza negra, reveló, mediante el test de falciformación y la pauta electroforética, el rasgo drepanocítico.

3. Dos hermanos del paciente presentaban recuentos normales y sus hematíes no experimentaban la falciformación con tres procedi-

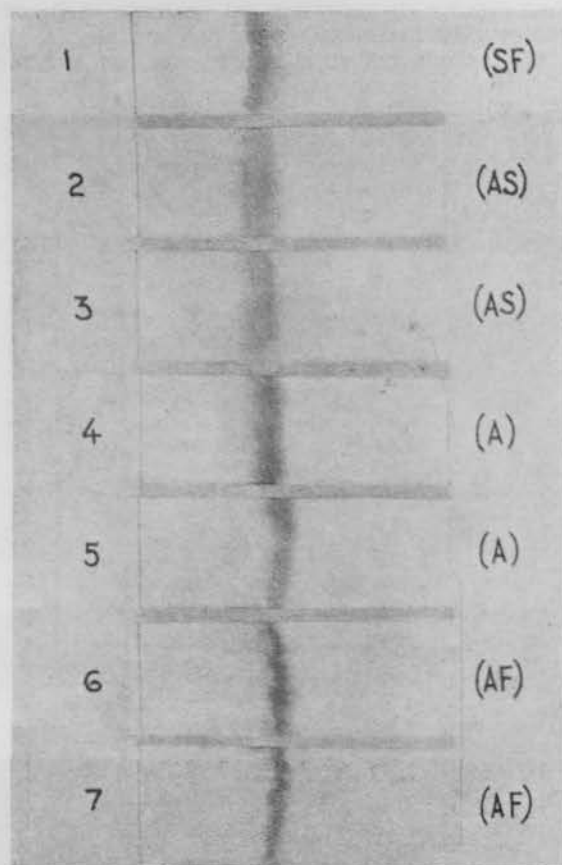


Fig. 10.

presencia de 20,6 por 100 de hemoglobina álcali-resistente tipo F.

En este estado de cosas se hizo necesario el estudio cuantitativo de los diagramas electroforéticos para tratar de poner en claro si se estaba en presencia de una mezcla S + F o S + A + F. Dicho estudio cuantitativo (fig. 10, cuadro II) mostró una correlación bastante estrecha entre la concentración de la fracción resistente a la desnaturalización alcalina (20,6 por 100) y el por ciento del componente más veloz del ferograma ( $25,5 \pm 6,1$  por 100), descartándose por lo tanto la presencia, por lo menos en cantidades denotables, de hemoglobina A.

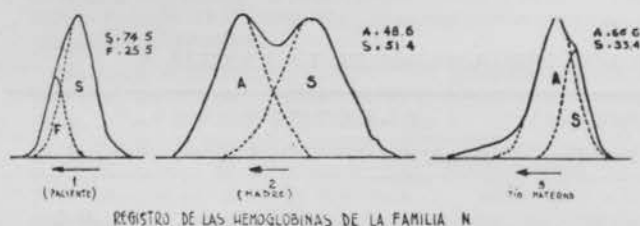


Fig. 11.

El estudio de la sangre de algunos de los familiares de H. O. N. condujo a los resultados que pueden verse en el cuadro y en las figuras 10 y 11. De ellos se desprende, en primer lugar, la normalidad de la hemoglobina de los hermanos del paciente. Luego, la existencia de dos grados de combinación de las Hb. A y S, aproximadamente 50 por 100 de cada una, en la madre, y en la re-

mientos diferentes: extendidos, preparados sellados y el test de metabisulfito sódico.

4. Dos tíos, hermanos del padre, exhibieron evidencias de talasemia menor, a juzgar por la presencia de target-cells en los extendidos y la definida elevación de la concentración de hemoglobina álcali-resistente (5 y 7 por 100).

5. Se efectuó la electroforesis de las soluciones de hemoglobina en papel de filtro, incluyendo como contralor corridas normales simultáneas. El patrón electroforético de la Hb. del paciente fué S + F; la Hb. A estaba ausente o tan disminuída que fué difícil establecer su presencia. En realidad, la banda hemoglobínica sugería la presencia de pequeñas cantidades de Hb. A, pero la diferencia no era en modo alguno lo suficientemente significativa como para ser tomada en consideración.

6. Aunque el diagnóstico diferencial entre la anemia de células falciformes y la anemia microdrepanocítica puede ser imposible sin el examen de ambos padres, puesto que la pauta electroforética de estas dos enfermedades puede ser indistinguible, creemos que el paciente concuerda con el criterio admitido para el diagnóstico de drepanocitosis-talasemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. AKSOY, M. y LEHMANN, H.—Brit. Med. J., 5, 021, 734, 1957.
2. BOTTINO, N. R.—Tesis Fac. Quím. Farm. La Plata, 1954.
3. CROSBY, W. H. y DAMESHEK, W.—Haemolytic Anaemia. In Wilkinson, Modern Trends in Blood Diseases. Butterworth & Co. London, 1955.
4. CHERNOFF, A. I.—New Engl. Jour. Med., 253, 322, 1955.
5. CHERNOFF, A. I.—New Engl. Jour. Med., 253, 365, 1955.
6. CHOREMIS, C. y ZANNOS, L.—Blood, 12, 453, 1957.
7. DACIE, J. V.—The Haemolytic Anaemias. Grune & Stratton, New York, 1954.
8. EDINGTON, G. M. y LEHMANN, H.—Brit. Med. J., 1, 1,308, 1955.
9. EDINGTON, G. M. y LEHMANN, H.—Brit. Med. J., 2, 1,328, 1955.
10. FRANCO, R., ESCALADA, J. G., GONZÁLEZ MARTÍNEZ, A. y ALONSO JIMÉNEZ, S.—Rev. Clin. Esp., 57, 71, 1955.
11. GREENSBERG, M. S., KASS, E. H. y CASTLE, W. B.—Jour. Clin. Invest., 36, 833, 1957.
12. GRIGGS, R. C. y HARRIS, J. W.—Arch. Int. Med., 97, 315, 1956.
13. GUTIÉRREZ, E. S.—Public. Inst. Invest. Hemat. Mayo, 1957.
14. HENDERSON, A. B.—Amer. J. Med. Sci., 221, 628, 1951.
15. HYNES, M. y LEHMANN, H.—Brit. Med. J., 92, 1956.
16. ITANO, H. A. y PAULING, L.—Blood, 4, 66, 1949.
17. ITANO, H. A.—Arch. Biochem. Biophys., 47, 148, 1953.
18. ITANO, H. A.—Arch. Int. Med., 94, 287, 1955.
19. JACOB, G. F.—Brit. Med. J., 5, 021, 738, 1957.
20. MELLO, N. R., MELLO, A. y MELLO, A. (f.).—Rev. Paul. Med., 44, 406, 1954.
21. NEEL, J.—Arch. Int. Med., 96, 555, 1956.
22. NEEL, J.—New Engl. Jour. Med., 253, 161, 1957.
23. OLU MABAYOJE, J.—Brit. Med. J., 1, 194, 1956.
24. OS, G. A. J. Van.—Biochim. et Biophys. Acta, 8, 111, 1952.
25. SCHWARTZ, H. C., SPAET, T. H., ZUELZER, W. W., NEEL, J., ROBINSON, A. R. y KAUFMAN, S. F.—Blood, 12, 338, 1957.
26. SHERMAN, I. J.—Bull. Johns Hosp., 67, 309, 1940.
27. SILVESTRONI, E. y BIANCO, I.—Blood, 10, 623, 1955.
28. SINGER, K. y CHERNOFF, A. I.—Blood, 6, 413, 1951.
29. SINGER, K., SINGER, L. y GOLDBERG, S. R.—Blood, 10, 405, 1955.
30. SINGER, K., JOSEPHSON, A. M., SINGER, L., HELLER, P. y ZIMMERMAN, H. J.—Blood, 12, 593, 1957.
31. SINGER, K.—Amer. Jour. Med., 18, 633, 1955.
32. SMITH, C. H.—Jour. Pediatr., 50, 91, 1957.
33. STEWART, J. W. y MACIVER, J. E.—Brit. Med. J., 1, 23, 1956.
34. STURGEON, P., ITANO, H. A. y BERGREN, W. R.—Blood, 10, 389, 1955.
35. WHITE, J. C., BEAVER, G. H. y ELLIS, M.—Paper Electrophoresis. A Ciba Foundation Symposium. London, 1956.
36. WIEDEMANN, —Helv. Chim. Acta, 1947.

## SUMMARY

A case is described of microdrepanocytic disease. The diagnosis of this blood disease was clinically suspected; it was confirmed by means of blood examinations of the patient and his family.

The patient, a coloured man, is the son of white father and coloured mother. His father, of Italian nationality, had died. He is suspected to have provided the thalassaemic gene. His mother transmitted the haemoglobin S gene. One uncle of his (his mother's brother, also of the Negro race) revealed the drepanocytic trait by means of sickling tests and electrophoretic pattern.

Two brothers of the patient exhibited normal blood cells did not develop sickle-shaped forms when three different procedures were employed: blood smears, sealed preparations and sodium metabisulfite test.

Two uncles of the patient (his father's brothers) exhibited evidence of thalassaemia minor as judged by the presence of target cells in smears and the definite elevation of alkali-resistant haemoglobin concentration (5 % and 7 %).

Electrophoresis of haemoglobin solutions was carried out on filter paper with simultaneous normal runs as controls. The electrophoretic pattern of the patient's haemoglobin was S + F; Hb. A was absent or decreased to such an extent that it was difficult to establish its presence. In fact, the haemoglobin band suggested the presence of small amounts of Hb. A but the difference was not by any means significant enough to be taken into account.

Though the differential diagnosis between sickle-cell anaemia and microdrepanocytic anaemia may be impossible without the examination of both parents, since the electrophoretic patterns of both disease states cannot on occasions be differentiated, the writers think that this case fulfils the criteria established for the diagnosis of drepanocytosis-thalassaemia.

## ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ein Fall von mikrodrepanozytischer Erkrankung beschrieben; die Diagnose der Hämoglobinopathie wurde klinisch vermutet und durch die hämatologischen Proben des Patienten und seiner Familie bestätigt.

Der Kranke gehörte der schwarzen Rasse an. Sein Vater war ein Italiener und seine Mutter eine Negerin. Das thalassämische Gen stammte vermutlich vom Vater, der verstorben war. Die Mutter übermittelte das Gen des S Hämoglobins. Bei einem auch der schwarzen Rasse angehörendem Bruder der Mutter wurde mittels Sichelzellentest und Elektrophorese die drepanozytische Eigenart entdeckt.

Zwei Brüder des Patienten erbrachten nor-



male Zählungen ohne dass es weder im Ausstrich, in den versiegelten Präparaten noch im Test mit Sodium Metabisulfit zur Sichelförmigkeit der roten Blutkörperchen kam.

Bei zwei Brüdern des Vaters wurden Anzeichen einer Thalasämie Minor entdeckt, wie aus dem Vorhandensein von Target-Zellen im Ausstrich und die offenbare Erhöhung der Konzentration des säure-resistenten Hämoglobins (5 und 7 %) zu entnehmen war.

Die Elektrophorese der Hämoglobinlösungen wurde mit Filtrierpapier durchgeführt bei gleichzeitiger Kontrolle mit normalen Streifen. Die elektrophoretische Regel des Hb. des Kranken war S + F; das A Hb. war entweder überhaupt nicht vorhanden oder derart vermindert, dass es schwer festzustellen war. Der Hämoglobinstreifen wies tatsächlich auf das Vorhandensein von kleinen Mengen A Hb. hin, der Unterschied war jedoch keinesfalls bezeichnend genug um in Betracht gezogen zu werden.

Wenngleich eine Differentialdiagnose zwischen Sichelzellanämie und mikrodrépanozytischen Anämie ohne Untersuchung beider Eltern kaum möglich sein mag, da ja die elektrophoretische Regel bei beiden Erkrankungen oft nicht zu unterscheiden ist, so glauben wir doch, dass der Patient dem allgemein anerkannten Kriterium für die Diagnose der Drepanozytose-Thalasämie entspricht.

### RÉSUMÉ

On décrit un cas de maladie microdrépanocytaire; le diagnostic d'hémoglobinopathie fut soupçonné cliniquement et confirmé par les études hématologiques du malade et de sa famille.

Le malade, de race noire descendant de père blanc et mère noire. Le père, de nationalité italienne, mourut, mais on suppose qu'il apporta le gène thalassémique. La mère transmet le gène de l'hémoglobine S. Un oncle, frère de la mère, également de race noire, révéla, au moyen du test de falciformation et règle électrophorétique, le tracé drépanocytaire.

Deux frères du malade présentaient des recensements normaux et leurs hématies n'expérimentaient pas la falciformation, par trois procédés différents: étendus, préparés scellés et test du metabisulfite sodique.

Deux oncles, frères du père, présentaient évidente thalassémie mineure à juger par la présence de Target cells dans les étendus et l'augmentation définie de la concentration d'hémoglobine alcali-résistante (5-7 %).

On réalisa l'électrophorèse des solutions d'hémoglobine sur papier de filtre en incluant, comme contrôleur, des courses normales simultanées. Le patron électrophorétique de la Hb. du malade fut S + F; la Hb. A était absente ou tellement diminuée qu'il fut difficile d'établir sa présence. En réalité la bande hémoglobinique suggérait la présence de petites quantités de

Hb. A, mais la différence n'était nullement suffisamment significative comme pour la prendre en considération.

Quoique le diagnostic différentiel entre l'anémie de cellules falciformes et l'anémie microdrépanocytaire soit peut-être impossible sans l'examen des deux pères, puisque la règle électrophorétique de ces deux maladies peut être indifférentielle, nous croyons que le malade correspond à l'idée admise pour le diagnostic de drépanocytose-thalassémie.

### EL MAL PERFORANTE PLANTAR

*Consideraciones sobre su etiopatogenia y tratamiento.*

P. ALBERT LASIERRA.

Neurocirujano.

J. SÁNCHEZ ARROYO.

Ayudante del Servicio.

Servicio Regional de Neurocirugía de la Residencia "García Morato". Servicio de Neurocirugía de la cátedra de Patología Quirúrgica A. Profesor: Doctor GOMAR GUARNER. Sevilla.

### INTRODUCCIÓN.

El mal perforante plantar no debe considerarse nunca como una entidad clínica única de etiología bien definida. La sífilis, en nuestros días, ha dejado de jugar un papel importante en clínica neurológica, pero no así en la mentalidad médica general, que sigue considerándola responsable de numerosos cuadros neurológicos de etiología poco clara. Por esta razón, hemos observado que ante casi todos nuestros enfermos afectados de mal perforante no se había planteado problema diagnóstico alguno, considerándolos siempre de origen luético. Aun cuando las reacciones serológicas, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, sean negativas, se sigue sometiendo a los enfermos a tratamientos anti-luéticos diversos con resultados nulos. En el presente artículo queremos sobre todo hacer resaltar que nuestra experiencia sobre el mal perforante plantar nos ha enseñado que en la actualidad no guarda relación alguna con la tabes dorsal. Así, en los últimos cuatro años hemos tenido ocasión de observar siete casos de mal perforante plantar, ninguno de ellos tabético, sobre cuya etiología y patogenia vamos a ocuparnos a continuación.

En la primera parte de este trabajo trataremos del mal perforante plantar de etiología bien definida; a este grupo pertenecen tres de nuestros casos, dos de ellos causados por hernias ma-