

NOTAS CLINICAS

ANEMIA APLASTICA POR NEOSAL-VARSAN

Importancia de la función suprarrenal en su desencadenamiento?

V. GILSANZ y C. TAMAMES

La observación de enfermedades raras motiva con excesiva frecuencia trabajos que, en general, no hacen más que aumentar la casuística sin el menor avance en el conocimiento de su naturaleza. Las revistas médicas dan la impresión, a menudo, de ficheros de enfermedades raras que inútilmente entretienen la atención del profesional. Por eso, antes de decidirse a publicar un caso de determinada enfermedad, convendría un examen de conciencia severo para alejarse del peligro de recargar excesivamente la bibliografía médica. Nos decidimos a publicar la siguiente historia de anemia aplástica salvaresánica, no con la finalidad de añadir un caso más, sino de penetrar o por lo menos vislumbrar alguna circunstancia que permita una sugerencia (todo lo modesta que se quiera) en el mecanismo (aún ignoto) de la patogenia del proceso.

La médula ósea puede ser aplástica en principio, por dos mecanismos: uno, en que estrechamente se debe hablar de anemia aplástica, ya que las células reticuloendoteliales no pueden dividirse y originar las células diferenciadas precursoras de cada uno de los elementos sanguíneos citológicos. La etiología, y sobre todo la patogenia de este proceso, apenas se conoce; se habla del agotamiento medular por determinados venenos (benzol, etc.), o de factores desconocidos (endocrinos o metabólicos), que son tributarios en este último caso de anemia aplástica idiopática (denominación tan encubridora de nuestra ignorancia como el de primitiva o esencial). Pero quizás con frecuencia la esencia del trastorno radica en la falta de maduración de las células precursoras, es decir, aquí las células primitivas reticuloendoteliales pueden dividirse y transformarse en las células precursoras de cada uno de los elementos citológicos sanguíneos (proeritroblastos, mieloblastos, linfoblastos y megacariocitos), pero el tránsito desde este estadio a los elementos normales de la sangre no tiene lugar y, por lo tanto, la sangre periférica es claramente pancitopenica,

mientras en la médula ósea puede haber imagen normal o hiperreactiva. Mientras no conozcamos bien los factores de maduración, difícilmente podremos comprender las anemias aplásicas sintomáticas de su ausencia. Es decir, la falta de conocimientos de la fisiología normal de la médula ósea es un obstáculo grande para la comprensión de la naturaleza de la enfermedad anemia aplástica por inhibición de la médula ósea. Pero en este terreno, como en tantas ramas de la patología, las observaciones clínicas han ayudado al estudio de los procesos fisiológicos, y así la mayoría de los factores de maduración medular hoy conocidos han tenido su origen en observaciones clínicas. Recordemos que los factores de maduración son, por lo que respecta a los tejidos eritroplásticos, el hierro, el principio anti-anémico (hoy se discute si es la vitamina B₁₂), algunas vitaminas e increciones. Menos conocidos son los factores de maduración del tejido leucoblástico (vit. B, etc.) y aún menos los de las plaquetas. No cabe duda que el bazo juega un gran papel en estos procesos. La coincidencia en nuestra enfermedad de una anemia aplástica con una casi destrucción de las suprarrenales nos interesó desde el primer momento, y, naturalmente, con las sugerencias de nuestro maestro el Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, nos invitan a referir la siguiente historia clínica:

M. B. L., de cuarenta años, natural de Valencia, viuda. Hace catorce años, estando casada, fué diagnosticada de sífilis, y desde entonces hasta ahora se ha venido tratando, con resultados variables del Wassermann. El tratamiento en estos años fué con bismuto, pues el Neo le produjo erupciones en las piernas las dos veces que se lo puso. En marzo de este año, y ante un Wassermann positivo, comenzó un nuevo tratamiento de bismuto y Neo, seguido este último de mareos, dolor de cabeza y náuseas desde la cuarta o quinta inyección, molestias que persistían hasta el día siguiente, en que despertaba completamente bien. En total le pusieron 5 gr. de Neo y 18 ampollas de bismuto. Así siguió hasta hace un mes, en que comenzó a cansarse extraordinariamente, sin disnea, con falta de fuerzas, costándole gran trabajo andar y necesitando descanso, por lo que desde entonces guarda cama. Tenía zumbidos de oídos constantemente, de variable intensidad. Tenía vómitos inmediatamente después de algunas comidas y otros sin relación con ellas, en los que expulsaba líquido espeso amarillo. También sufrió mareos, en los que se le nublaba la vista, perdiendo el conocimiento durante media hora en uno de ellos y posteriormente en otro, durante tres horas, practicándose entonces una transfusión de 600 c. c. Dos días después tuvo una hemorragia nasal, haciendo otra transfusión de 300 c. c. Nueve días después, y a causa del decaimiento general y del resultado de los análisis, le hicieron una tercera transfusión de 300 c. c. Los días siguientes a las transfusio-

nes se nota mejor, más fuerte y con apetito. Desde hace cuatro días han reaparecido todos sus síntomas: flojedad, cansancio, zumbidos, mareos, vómitos y además inapetencia y somnolencia diurna, que la mantiene a veces en un sueño superficial e inquieto. Por la noche duerme bien. Hace un mes, fiebre de 40° (no recuerda durante cuántos días), que cedió tras la administración de 1.600.000 unidades de penicilina.

Antecedentes familiares.—Padre, muerto no sabe de qué. Madre, sana. Una hermana, sana. La madre tuvo un aborto. Marido, muerto no sabe de qué, a los veinticinco años. Un hijo, sano. Un aborto.

Exploración.—Enferma bien constituida, con buen estado de nutrición. Extraordinaria palidez de piel y mucosas. Tinte icterico conjuntival. Pupilas isocóricas, que reaccionan normalmente. Faringe, pálida, sin estomatitis, necrosis ni hemorragias. Amigdalas pequeñas. Len-

gua lisa, húmeda. Empastes dentarios. Pulmón, normal a la percusión y auscultación. Corazón late rítmicamente a 112 al minuto. Soplos suaves funcionales en focos de la base y tricúspide. P. A., 6/5.

Abdomen blando, depresible, indoloro. No se aprecia aumento de hígado ni bazo. Abundante vello en piernas y brazos.

Los análisis hematológicos que la enferma aporta, efectuados antes de su ingreso en nuestro Servicio, indican la existencia de intensísima anemia con leucopenia y escasísimo número de plaquetas, es decir, de un cuadro pancitopénico. La cifra de reticulocitos es de 0,8 por 100 hemacias, y la resistencia globular comienza en la solución al 4,5 por 1.000, y es completa al 3,5 por 1.000. En el cuadro siguiente se señalan los resultados de los análisis hematológicos con la fecha de los mismos.

Fecha	Hemacias	LEUCOCITOS						Veloc. Sediment.	
		Total	Metamie.	Cayados	Segment.	Monoc.	Linfocit.	1.ª h.	2.ª n.
5-XI-47.....	1.680.000	2.800		13	33	8	46	164	160
10-XI-47.....	1.440.000	1.200		12	56	1	31		
14-XI-47.....	1.840.000	4.400		23	26	10	39		
18-XI-47.....	1.620.000	1.800	5	8	55	3	29		
4-XII-47.....	920.000	1.200	2	9	47		42		
6-XII-47.....	840.000	1.550		17	34	9	40		
11-XII-47.....	1.080.000								
22-XII-47.....	1.060.000								
8-I-48.....	890.000	825		6	28	6	60		
14-I-48.....	1.300.000	850							
25-I-48.....	1.100.000								

Con estos datos, el diagnóstico de anemia aplástica, o mejor de panmieloptisis, se impone; la pancitopenia (anemia, leucopenia y muy reducida existencia de plaquetas), aunque también se presenta en la anemia de Biermer, nunca adquiere cifras tan bajas y además faltan los restantes síntomas (glositis, megaloblastos, etcétera); tampoco puede pensarse en la forma crónica de enfermedad de Werlhoff—la forma aguda evoluciona con leucocitosis—, a pesar de que a veces cursa con leucopenia, pero en estos casos la anemia es de tipo hipocrómico acentuado.

No hay por qué extenderse en otros diagnósticos, y el problema queda enfocado en el sentido bien de que sea o anemia aplásica sensu strictiore con panmieloptisis o sintomática de un proceso de inhibición de la médula ósea en que falta la maduración de los elementos citológicos precursores de las células periféricas de la sangre o de leucemia aleucémica. Para decidir era imprescindible el estudio del mielograma. Ya antes de proceder a la punción esternal, el relativo buen estado de la enferma, la ausencia de alteraciones en la bucofaringe, etc. parecía indicar que lo probable fuese una inhibición de la médula ósea.

El mielograma efectuado el día 6 de diciembre de 1947 indicaba lo siguiente (Dr. Paniagua):

"Esterñón duro, abundantes copos de aspecto opaco y color rojizo amarillento, muy recortados sobre un fondo de sangre, como agua turbia rosada, consistencia blanda muy friable, sin grasa. Celularidad muy intensamente aumentada, poco miscible. Megacariocitos marcadamente disminuidos, maduros.

Mieloblastos	2
Promielocitos	5
Mielocitos	24
Metamielocitos	25
Cayados	20 100
Segmentados	4
Eosinófilos	3
Linfocitos	12
Monocitos	5
Retotelocitos macrolinfoles	5
Retotelocitos microlinfoles	5 19 %
Retotelocitos histiocitarios	1
Plasmacitos	8
Eritroblastos basófilos	2
Eritroblastos policromatofílicos	8 36 %
Normoblastos policromatofílicos	14
Normoblastos ortocromáticos	12

Mitosis ligeramente aumentadas en todas las series. Algunos histiocitos contienen abundantes diplococos (*Jager?* *Neisser?*).

Sangre periférica simultánea:

Hemacias por milímetro cúbico, 840.000. Anisocitosis marcada con predominio de micro y normocitos, frecuentes macrocitos redondos. Poiquilocitosis ligera. Se ha visto un normoblasto.

Leucocitos por milímetro cúbico, 1.550. Segmentados, 34 por 100. Cayados, 17 por 100. Eosinófilos, 0 por 100. Linfocitos, 40 por 100. Monocitos, 9 por 100.

Plaquetas muy disminuidas, de talla normal. No hay células patológicas.

En la sangre periférica existe un cuadro de anemia aplásica, pero con buena cifra de monocitos verdaderos, indicando un buen pronóstico

relativo. El estudio de la médula, que es de una hermosa celularidad, sólo comparable a la de la mielosis crónica, pero sin aumento de megacariocitos, como en ésta suele ocurrir, presenta una hiperplasia armónica de todas las series con actividad reproductiva mitósica aumentada de modo proporcional a cada estirpe celular y con bastante buen grado de maduración. Se confirma exactamente el diagnóstico establecido clínicamente de *síndrome de inhibición medular* con cuadro sanguíneo seudo-aplástico.

Los datos son lo suficientemente elocuentes para considerar a la anemia aplásica secundaria a un síndrome de inhibición de la médula ósea, que impide la maduración normal de los elementos formes—fenómeno objetivable y que, naturalmente, tiene repercusión en los humores—aunque esto sea más difícil poner de manifiesto.

Respecto a la etiología del proceso, en la historia se indica, por un lado, la existencia de lúes, y por otro lado, la administración, de Neosalvarsán. La importancia de la sífilis es improbable. Sólo se han descrito algunos casos (PRET, 2; HEILMEYER, 1; etc.), en los que se unía un cuadro pancitopénico con Wassermann y restantes reacciones serológicas fuertemente positivas, con el dato fundamental para el diagnóstico de que se curaron con salvarsán. Por su rareza y por el hecho de que precisamente cuando ha terminado el tratamiento de Neosalvarsán y bismuto, se presenta el cuadro clínico de la anemia aplásica, podemos considerar a la sífilis ajena a la etiología directa de la anemia aplásica. Por lo demás, las reacciones serológicas fueron débilmente positivas el 26 de marzo, o sea, antes de iniciado el tratamiento con Neo y durante la estancia en la Sala 30, las reacciones fueron negativas.

El salvarsán, a diferencia del benzol, es un tóxico medular condicional, no constante. En efecto, contrasta el extraordinario consumo de Neosalvarsán con la rareza con que se presentan anemias aplásicas por el mismo; es preciso, pues, admitir factores constitucionales o, para precisar más, fenómenos alérgicos para explicar su presentación. No deja de ser curioso que la reacción de contacto de la piel de la paciente con una solución de salvarsán se manifestara por enrojecimiento y picor, en contraste con los controles, y, por otro lado, en la historia se pone de manifiesto la intolerancia para el Neo en los reiterados intentos de dicha terapéutica, lo que obligó a su abandono hasta marzo del 47, en que de nuevo, a pesar de las molestias que irrogaba, se administró Neosalvarsán.

Con este diagnóstico de anemia aplásica por Neosalvarsán, que condiciona de momento una falta de maduración de la médula ósea, ya que la imagen del mielograma no muestra verdadera aplasia—si bien no hay que olvidar que a veces la distribución de las lesiones en la médula es irregular, con incluso zonas de hiperregeneración—se procedió a tratar con transfusiones (en total 21 de 300 c. c. durante su estancia en nuestro Ser-

vicio), ácido fólico (cuatro comprimidos de 5 mgr. al día durante una semana y doce días a dos comprimidos), extracto hepático (dos ampollas diarias). Se inyectaron cuarenta ampollas de Benadón (una diaria).

A pesar de esta terapéutica intensiva, no se apreció la menor mejoría; la anemia continuaba siendo intensísima, los restantes datos hematológicos—según puede verse en el cuadro correspondiente—eran sombrios, y es más, a partir del 1 de enero, las manifestaciones hemorrágicas son intensas, tiene epistaxis, metrorragia y enterorragias. En esos días se infecta una de las inyecciones intramusculares, con lo que la fiebre, que se mantenía entre 37-38°, se eleva. Por ello se empieza a complementar el tratamiento anterior con penicilina (un millón de unidades en cuatro días) y se incide el absceso: zímmela, citrato de hierro e incluso se da 2 gr. diarios de colina (cloruro) (por falta de colina se ve experimentalmente anemia; JIMÉNEZ DÍAZ, CASTRO). La inutilidad de los medicamentos anteriores se extendió también a la administración de BAL, del que se pusieron dos ampollas diarias durante seis días hasta la muerte de la enferma.

El mielograma efectuado el 16 de enero del 48 muestra lo siguiente (Dr. PANIAGUA):

Mieloblastos	2
Promielocitos	20
Mielocitos	13
Metamielocitos	25
Cayados	5 100
Segmentados	2
Eosinófilos	1
Linfocitos	31
Monocitos	1
Retotelocitos granulosos	5
Retotelocitos macrolinfoides	56
Retotelocitos microlinfoides	39 151
Retotelocitos histiocitarios	11
Plasmacitos	30
Eritroblastos basófilos	8
Eritroblastos policromatófilos	10
Normoblastos	33 57
Normoblastos ortocromáticos	6

Esternón, duro. Médula, abundante en grumos medianos y finos, opaca, de color pardo, con puntos rojizos oscuros, muy fluida y con grasa en gran cantidad. Celularidad muy disminuida. Megacariocitos no se ven.

Es decir, el aspecto de la médula ha cambiado de manera sorprendente con relación a la punción esternal de fecha 6-XII-47. Es marcadamente hipoplástica y con mucha grasa. La celularidad está muy disminuida y predominan las células reticulares y plasmáticas de modo acusado. Es decir, el cuadro evolucionó hacia una aplasia anatómica verdadera (Dr. Paniagua).

Con el cuadro de agotamiento progresivo muere el día 29 de enero de 1948. La autopsia muestra: El cadáver presenta coloración icterica y en todo el tronco un intenso punteado petequial.

Pleuras.—Unos 20 c. c. en cavidad izquierda y unos 200 c. c. en cavidad derecha de líquido serofibrinoso hemorrágico.

Pulmones.—Pálidos al corte, y por presión, ligera cantidad de líquido de edema.

Corazón.—El líquido pericárdico, en cantidad normal, aparece teñido de rojo. Válvulas normales macroscópicamente. El endocardio presenta un punteado hemorrágico. Aorta en toda su extensión presenta placas de ateroma.

Hígado.—Borrada la estructura lobulillar; al corte, aspecto arcilloso con un ligero tinte azulado.

Bazo.—Moderadamente aumentado de tamaño. Blando, friable, desprende al corte gran cantidad de pulpa.

Riñones.—Se decapsulan bien; al corte, aspecto pálido.

Ovarios.—En ambos aparecen numerosos quistes de tamaño de guisantes, con contenido líquido transparente; en el ovario izquierdo, una tumoración del tamaño

de un garbanzo y conteniendo en su interior un coágulo sanguíneo en vías de organización.

En región glútea izquierda presenta un gran absceso supurado.

El estudio anatomo-patológico microscópico indica: Médula ósea. Pequeñísimos islotes de tejido hemopoyético en el seno de abundante grasa.

Hígado y bazo.—Lesiones cadavéricas muy acentuadas, que impiden el estudio. El hígado tiene la estructura conservada. Los sinusoides, algo dilatados, y en algún punto se observa esteatosis de gruesas gotas. El bazo parece congestivo.

Riñón.—Glomérulos, en general grandes. Los tubos principales están dilatados. Tanto en ellos como en el espacio capsular se encuentra un exudado albuminoso. Por lo demás, los riñones no tienen otras lesiones.

Suprarrenales.—Únicamente persiste la zona externa de la corteza, estando necrosado el resto del órgano. En él se encuentra aumento de grasa.

Nos queda por comentar cómo la mielopatía, al principio manifestada por inhibición de la maduración de los elementos citológicos sanguíneos, se transforma indudablemente por agotamiento en una aplasia verdadera. El papel del Neosalvarsán es indudable (en esta misma Revista se publicó por ALCOCER y ALCOBER un caso de anemia aplásica por salvarsán), y nos interesa de momento referirnos al dato anatomo-patológico de la destrucción de las suprarrenales, de las que únicamente persiste la zona externa de la corteza. ¿Qué relación tiene la afectación de las suprarrenales con el cuadro de panmielo-ptisis? En primer lugar, parece poco verosímil que la afectación de las suprarrenales sea sintomática del proceso hematológico; en efecto, no se trata del cuadro hemorrágico localizado en las suprarrenales que se ve, por ejemplo, en algunas septicemias, sobre todo (o casi exclusivamente) en las meningococcemias, ni tampoco se descubren lesiones de carácter tuberculoso (la sepsis tuberculosa, a veces una complicación secundaria a la falta de defensas condicionada por la panmielo-ptisis). La necrosis de las suprarrenales no ha sido señalada como complicación de la anemia aplásica, y aunque las necrosis de otros órganos, por ejemplo, de la cavidad buco-faríngea, etc., no cabe duda que son secundarias por los caracteres anatomo-patológicos, parece difícil que lo mismo ocurra en las suprarrenales.

Más razonable es relacionar el defecto de función suprarrenal, con la evolución fatal hasta la aplasia verdaderamente anatómica de la médula ósea. En estos últimos años, DOUGHERTY y WHITE, en experiencias administrando hormona adrenotrópica de la hipófisis, por un lado, y esteroides de la corteza suprarrenal, por otro, a ratas y ratones normales y suprarrenalectomizados, llegan a la conclusión de que dichas hormonas aceleran la destrucción de linfocitos en las masas ganglionares. Lo curioso es que la disolución de los linfocitos afecta principalmente al citoplasma, sin que sea obligado la muerte del núcleo, con lo que a partir de éste puede regenerarse el citoplasma normal. Como, según la tesis de los citados autores, el citoplasma contiene la gamma-globulina en los animales inmu-

nizados, los anticuerpos, al ser disuelto el citoplasma por la acción de las citadas hormonas, pasan a la linfa. Por lo tanto, la hipófisis y la corteza suprarrenal regulan la gamma-globulina con toda la importancia que tiene en los procesos de inmunidad. Como la acción de la hipófisis es a través de la hormona adrenotrópica, es la corteza suprarrenal, la que en último término controla (por lo menos en gran parte) el número de linfocitos en la sangre periférica y en los ganglios linfáticos. Todo lo que suponga una hiperfunción de la corteza suprarrenal o la administración de hormona adrenotrópica origina una linfopenia inmediata.

Por otra parte, los estudios de THORN y colaboradores han demostrado que la inyección adrenocortitropa disminuye el número de leucocitos eisonófilos en la sangre circulante, efecto que falta en los pacientes de enfermedad de Addison. La acción de la hormona adrenocortitropa se debe a la producción por las suprarrenales de esteroides oxigenados en posición C-11 y C-17. Por tanto, si se van conociendo las relaciones de la corteza suprarrenal con la formación de linfocitos y con la cuantía de eosinófilos circulantes, puede sospecharse a título de sugerencia que la corteza suprarrenal intervenga de una manera hasta ahora desconocida en la maduración de los elementos de la médula ósea. En este sentido tiene interés la coincidencia en nuestra enferma de anemia aplásica y necrosis de cortical de las suprarrenales.

LA OSTEOTOMIA VERTEBRAL EN LA ES- PONDILITIS ANQUILOPOYETICA

R. ARGÜELLES

Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Provincial. Madrid.

En la cirugía del aparato locomotor, la osteotomía constituye una de las operaciones más antiguas y que mejores resultados proporcionan en el tratamiento de las deformidades de los miembros. La idea de aplicar esta intervención a los casos de espondilitis anquilosante, en los que la columna vertebral queda convertida en un tallo rígido y en pronunciada flexión, es muy reciente, SMITH PETERSEN y colaboradores publican los primeros casos en 1945. Desde entonces han aparecido algunos trabajos más, naturalmente con escasa casuística, pero señalándose en todos ellos buenos resultados. En España no sabemos que se haya publicado ningún caso, y por esto nos parece de interés referir el que sigue.

P. J. J., de treinta años, de Jaén. Lleva diez años enfermo; pero la fase dolorosa, aguda, que le afectó primero y pasajeramente a los tobillos y rodillas y luego