

ORIGINALES

ANEMIA APLASTICA INFANTIL FAMILIAR (FANCONI) Y ESPORADICA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, G. PANIAGUA, J. PARRA,
P. DE LA BARREDA y J. L. RODRÍGUEZ MIÑÓN.

Clinica Médica de la Facultad de Medicina y del Hospital General.

Las anemias aplásticas se ven con una relativa frecuencia, sin duda mayor de unos años a esta parte, con variados etiología y cuadros clínicos y hematológicos. En los niños no son afortunadamente muy frecuentes, pero también se observan. Si se deja a un lado el grupo en que la anemia aplástica es secundaria, sintomática de una intoxicación o de una hemopatía de otra índole (leucemia aguda, etc.), existen todavía casos de anemia aplástica primaria en la infancia que han motivado varias descripciones. No hace mucho tiempo, ABT¹ ha hecho una revisión de los tipos observados. De una parte, existen casos como los descritos por FINKELSTEIN (1911), JOSEPHS², DIAMOND y BLACKFAN³ y varios otros de anemia hipoplástica congénita, y por otra los casos en los que además de la anemia existen signos de panhipoplasia con trombopenia y leucopenia, principalmente por granulocitopenia. FANCONI⁴ describió en 1927 una familia con tres hijos que desarrollaron el curso pan-hematopénico con intensa anemia arregeneratoria, en los que al cuadro hematológico se asociaban múltiples deformidades y estigmas peculiares (microcefalia, hipoplasia genital, enanismo, pigmentación cutánea, deformidades de los pulgares, etc.). Posteriormente, casi similares, pero esporádicos, han sido publicados por UHLINGER⁵ y v. LEUWEN⁶, que por el conjunto de síntomas generales y por el cuadro hematológico evidentemente corresponden al mismo proceso. Otros casos familiares han sido los de P. E. WEIL⁷, DACIE y GILPIN⁸, y esporádicos los de HEUYER, HUREZ y DAUPHIN⁹, ROCHA-BRITO¹⁰, ESTREN, SUESS y DAMESHEK¹¹, etc.

ESTREN y DAMESHEK¹² han publicado aparte dos familias, en las que tres entre seis, en una, y cinco entre 14 miembros en otra, estaban afectados de una anemia hipoplástica con pancitopenia sin ningún estigma somático, que suponen próxima a la enfermedad de Fanconi, pero no igual. Nos parece dudoso que se trate de una enfermedad esencialmente distinta, y nos inclinamos más bien a creer que son procesos afines cuya intensidad puede ser variable, así como la coincidencia con otras malformaciones.

En algunos de los casos publicados la médula ósea era aplástica, prácticamente deshabitada; en otros, se obtuvo médula para poderse hacer mielograma; en algunos no había megacariocitos; en otros se veía alguno; en alguno de los casos había reticulocitosis, que faltaba en otros, y en un caso⁷ el cuadro se combinaba con el de la enfermedad de Marchiafava-Micheli.

Nosotros hemos tenido ocasión de observar cuatro casos, dos de ellos pertenecientes a una familia en la que hubo tres enfermos, pero uno de ellos murió antes de nuestra observación y solamente vimos a los otros dos, y otros dos casos esporádicos en los que estaba típicamente asociado el cuadro hematológico con deformidades (poli y sindactilia, en uno, y microcriptorquia, en otro). La exigua frecuencia de la enfermedad, de la que creemos que en España no han sido observados anteriormente otros casos, nos mueve a su comunicación.

Los casos 1 y 2 son dos hermanos cuyas historias clínicas exponemos a continuación:

Es una familia con padres sanos, sin ningún antecedente familiar que pueda interesar, de cuyo matrimonio ha habido siete embarazos. En la figura 1 se ven

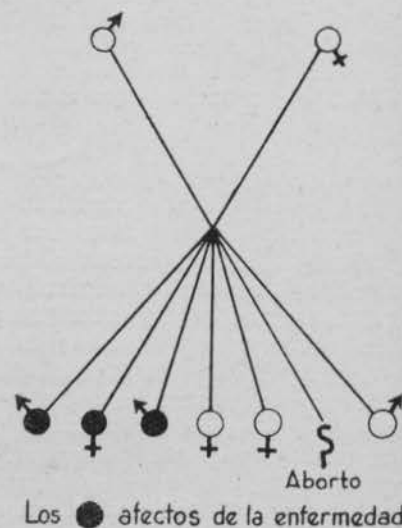


Fig. 1.

los que han presentado la enfermedad. Cuatro años antes de nuestra observación, los dos niños que luego hemos visto cayeron simultáneamente enfermos con fiebre alta y cefaleas y acentuación de una discreta diarrea que venían ya padeciendo. Se diagnosticó paratuberculosis y fueron tratados con sulfamidas y piramidón. Un año más tarde la hermanita cayó con un cuadro similar que fué igualmente tratado, y al pasar el período agudo, como tenía décimas y mal color la hicieron un examen de sangre, encontrándose una anemia de 1,5 millones G. R. Como los niños también tenían mal color les hicieron análisis y encontraron también anemia en ambos, oscilando alrededor de los dos millones. También se

hicieron análisis en los padres sin encontrar nada patológico. La anemia de la niña fué acentuándose y esto motivó sucesivos análisis y repetidas transfusiones que no pudieron impedir su muerte (¡después de 63 transfusiones!), cuando llevaba dos meses con hemorragias gingivales, nasales y últimamente por los oídos.



Fig. 2.

En la autopsia encontraron el hígado con hemosiderosis y la médula ósea roja sustituida por médula amarilla con aplasia por ausencia de elementos nobles.

Los dos niños han seguido con su enfermedad; el mayor, J. L., de once años, cuando ha venido a nuestra

clínica lleva 14 transfusiones y ha tenido manifestaciones hemorrágicas por las encías y nariz, alguna muy copiosa. El otro no tiene otro cuadro que la anemia.

El caso 1, J. L., de once años, tiene un color fuertemente pálido y aspecto desnutrido y se observan algunas petequias en las caras internas de los muslos; en-



Fig. 4.

ciás que sangran con facilidad. Su talla es inferior a la de un niño normal de su edad. Presenta también una hiperpigmentación en algunas zonas de la piel, sobre todo en la parte interna de los muslos y en el escroto, y asimismo una clara hipoplasia genital (fig. 2), percibiéndose los testículos pequeños y duros. No hay adenopatías. En el tórax nada anormal: soplo anémico y pulso taquicárdico. Presión arterial, 9/5. Palpación abdominal, negativa, sin aumento del hígado ni del bazo; Rumpel-Leede, positivo. A su ingreso no tenía fiebre. En el primer examen de sangre hay G. R. 3,44 mills. Hemoglobina, 70; v. g., 1,02, sin formas anormales de la serie roja en los frotis; leucocitos, 2,200; fórmula: neutrófilos, 8; cayados, 7 (total, 15); linfocitos, 84; monocitos, 1. Los linfocitos son todos normales, adultos. No se ven plaquetas T. de coagulación 6,30"; tiempo de sangría, 8'. El esternón es blando a la punción y la médula obtenida es en grumos finos y algunos gruesos con grasa marcadamente aumentada. Celularidad escasísima en casi toda la superficie de la preparación. De las formas blancas hay: promielocitos, 1; metamielocitos, 2; eosinófilos, 2; linfocitos, 95 (!). Por cada ciento de estas formas hay 102 del retículo así distribuidas: retotelocitos monocitoides, 9; macrolinfoides, 15; microlinfoides, 42; histiocitarios, 15; plasmocitos, 21. Llama la atención la abundancia de mastocitos. En la lámina se ha representado el aspecto de la médula ósea (fig. 3). Hay normoblastos 13 por 100. No se ven megacariocitos. Se trata de una verdadera "desolación citológica". No obstante, se ve algún foquito limitado de médula bastante normal, como si se tratara de islotes persistentes o de regeneración.

Ulteriormente, el niño ha sufrido cuatro exsanguinotransfusiones sin ningún resultado, presenta fases de más anemia y otras de mejoría transitoria post-transfusional, oscilando de 1,1-1,4 mills. A partir del 10-II presenta fiebre, que aumenta hasta 40°, sin motivo apa-

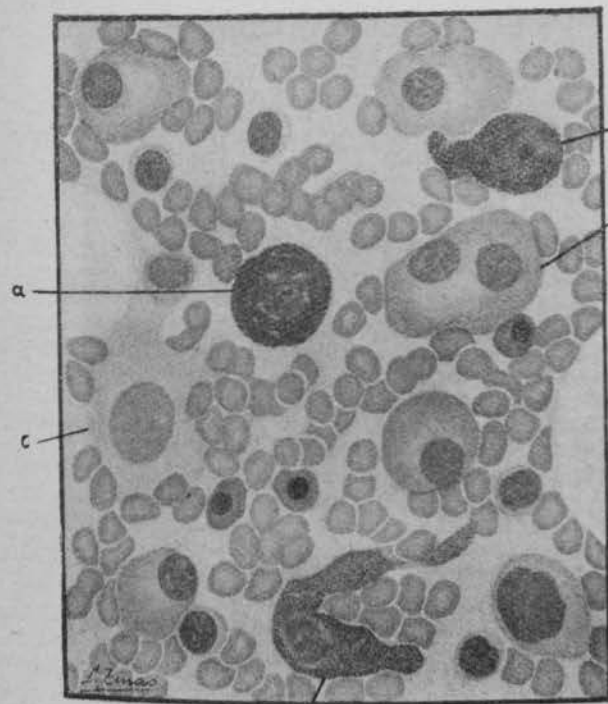


Fig. 3.

rente desde el 18; el día 20 el examen de la sangre arroja: G. R., 900.000, con V. G. de 1,44; leucocitos, 600, con neutrófilos adultos, 18; cayados, 6; linfocitos, 62; monocitos, 4; plasmocitos, 2, y retotelocitos, 8. No se pueden contar las plaquetas, pues prácticamente no existen; el tiempo de sangría es de 15' y la resistencia globular osmótica es normal. Se le mantiene con pequeñas elevaciones de los G. R. hasta 1,2 mlls. a fuerza de transfusiones. De vez en cuando la fiebre se eleva con tiritones y la anemia se acentúa, como si se tratara de crisis hemolíticas; las transfusiones hacen desaparecer estas crisis. Se le trató con vitaminas, principalmente del grupo B, hierro, calcio, B₁₂, vitaminas A y D, rutina, C, K, adrenalina y lob. ant. de hipófisis. A pesar de todo lo cual su agravación es progresiva y en situación premortal es extraído del hospital muriendo en su casa.

subiendo los linfocitos a 47 por 100; persiste la casi total ausencia de plaquetas y la resistencia globular es normal. Las radiografías son sumamente similares a las de su hermano, apreciándose la existencia de impresiones acentuadas en el cráneo con silla pequeña y las líneas de Loosser muy numerosas en las metafisis con fuerte decalcificación. Abandonó la clínica al tiempo que su hermano, en situación similar a la que tenía a su ingreso, después de haber recibido un intensivo tratamiento similar y varias transfusiones.

El tercer caso es esporádico: en la familia no hay ningún antecedente de nada similar y además del cuadro hematológico presentaba malformaciones esqueléticas. Tiene el especial

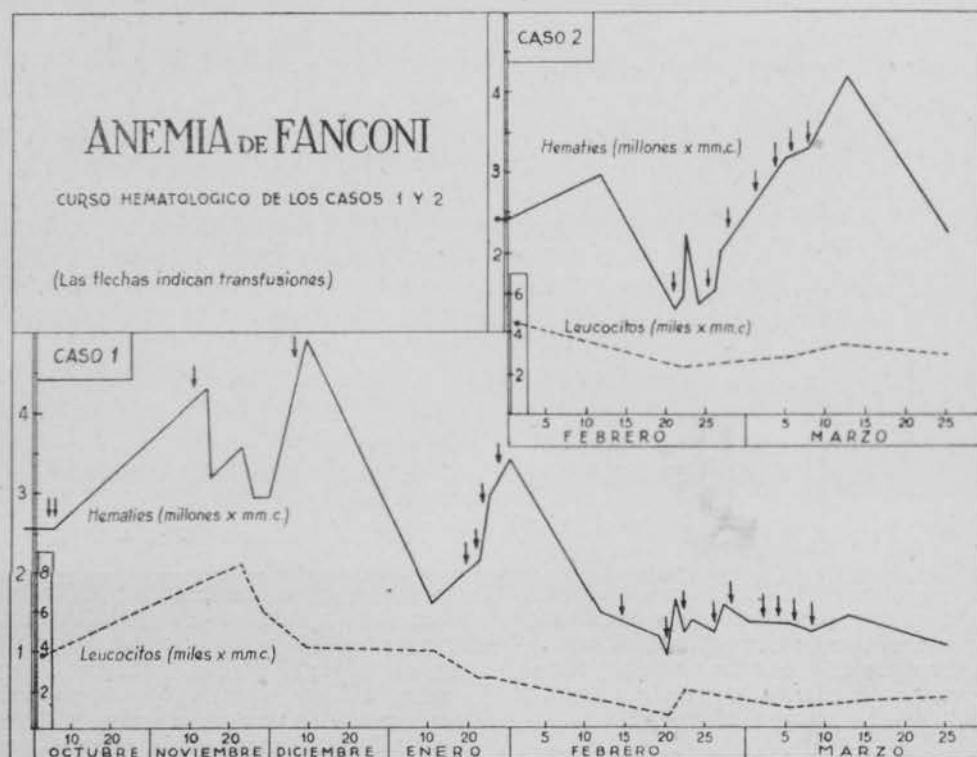


Fig. 5.

Las radiografías demuestran en el cráneo impresiones digitatas muy acentuadas, silla turca de tamaño pequeño y decalcificación en los huesos largos con numerosas líneas de Loosser.

El caso 2, que es su hermano, tiene ocho años y presenta gran palidez y una constitución similar al anterior (fig. 4), apreciándose la misma pigmentación y la hipoplasia genital. Por lo demás, la exploración visceral es negativa. El fenómeno de Rumpel-Leede es menos positivo y más tardío que en su hermano. Como el anterior, tiene Wassermann negativo y nada anormal en la orina. El examen de la sangre arroja a su ingreso: G. R., 2,48 mlls.; Hgb., 54; V. G., 1,10 con discreta anisocitosis y algunos policromatófilos; leucocitos, 4,500; fórmula: neutrófilos adultos, 57; cayados, 17; linfocitos, 23; eosinófilos, 1; monocitos, 2; plaquetas, muy escasas, no recontables. Médula ósea, en regular cantidad con celularidad muy disminuida, aunque no tanto como su hermano. Se encuentran algunos megacariocitos. La fórmula blanca da: mieloblastos, 1; promielocitos, 6; mielocitos, 31; metamielocitos, 29; cayados, 9; segmentados, 1; eosinófilos, 4; linfocitos, 18; monocitos, 1; retotelocitos granulosos, 1; macrolinfoides, 4; histiocitarios, 2; plasmocitos, 4; eritroblastos policromatófilos, 2; normoblastos, 16; algunas mast-zellen. Posteriormente, presentando alguna crisis como las de su hermano (véase ambas en la fig. 5), los G. R. descendieron a 1,52 mlls. con V. G. 1,33; los leucocitos, a 2,350,

interés este caso de haberle sido realizada la esplenectomía con un resultado muy brillante hasta el presente y habernos esto permitido estudiar la histología del bazo.

Enferma M. D. H., de doce años de edad, natural de Madrid. Hace dos años, y encontrándose previamente bien, tuvo un proceso agudo, con fiebre alta y dolor de costado, que fué calificado de neumónico. Le fué hecho un tratamiento con penicilina y cedió la sintomatología a los ocho días. Continuó bien durante cuatro meses, al cabo de los cuales comenzó a sentir anorexia, astenia progresiva y disnea al menor esfuerzo. Sus familiares notaron al mismo tiempo que había adquirido un aspecto intensamente pálido.

A los dos meses de aparecer este cuadro se le presentó un día una epistaxis muy copiosa. Reconociendo por un médico le apreciaron una anemia muy intensa, siendo trasladada al Hospital Maudes, donde le hicieron una transfusión, saliendo de alta a los pocos días. Continuó con disnea al menor esfuerzo, por lo cual hizo en su casa régimen de reposo, con lo que mejoraba subjetivamente. Tuvo tres nuevas epistaxis, por lo que al cabo de un mes fué ingresada en el Hospital Militar, permaneciendo en el mismo dos temporadas de uno y dos meses, respectivamente, durante las cuales le practicaron un total de doce transfusiones, siendo dada de

alta muy mejorada. En su casa hizo un tratamiento con Fercobre y extracto hepático, a pesar de lo cual le volvió a aparecer la profunda astenia y la disnea de esfuerzo. Durante todo este tiempo le han continuado haciendo transfusiones. En total, y desde el principio de su enfermedad, se le han hecho un total de treinta.



Fig. 6.

En los antecedentes familiares no existía ningún caso de alteración en sentido hemorrágico. Nació a término, de parto normal. Durante el embarazo, la madre no tuvo ninguna enfermedad infecciosa ni otro proceso morboso.

En la exploración encontramos una enferma con coloración muy pálida de piel y mucosas escleróticas con limbo azul, efélides en cara, con zonas acrómicas del

tamaño de una cabeza de alfiler, diseminadas en cuello; pero lo que llama la atención por la simple inspección de la enferma es un aspecto especial de la cara, con una mirada picaresca y expresión que dista de ser la habitual en una niña de doce años, pareciendo más bien la de una joven de bastante más edad (fig. 6). Por lo demás, se aprecia un soplo anémico en punta y nada de particular en las restantes exploraciones. En la inspección de las extremidades se advierte que la falange ungueal del dedo pulgar de la mano izquierda tiene una falange supernumeraria (fig. 7).

Respecto a los datos analíticos al ingreso de la en-



Fig. 7.

ferma, e inmediatamente después de una transfusión de urgencia que le fué practicada, tenía 1.620.000 hematíes con una Hb. de 40, un Vg. de 1,25 y una serie de anomalías de la serie roja, entre las cuales destacaban una intensa anisocitosis por microcitos con abundantes macrocitos normocrómicos y policromatófilos. Marcada anisocromemia, ligera poiquilocitosis, algún microcito con punteado basófilo. La velocidad de sedi-

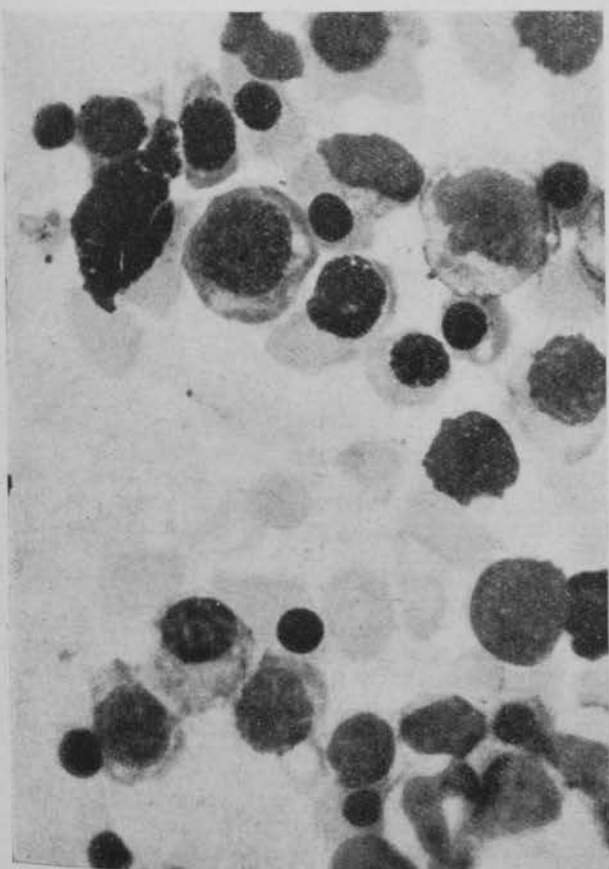


Fig. 8.



Fig. 9.

mentación arrojaba un índice de 57,5, y en la serie blanca se encontraron 1.500 leucocitos, de los cuales 32 por



Fig. 10.

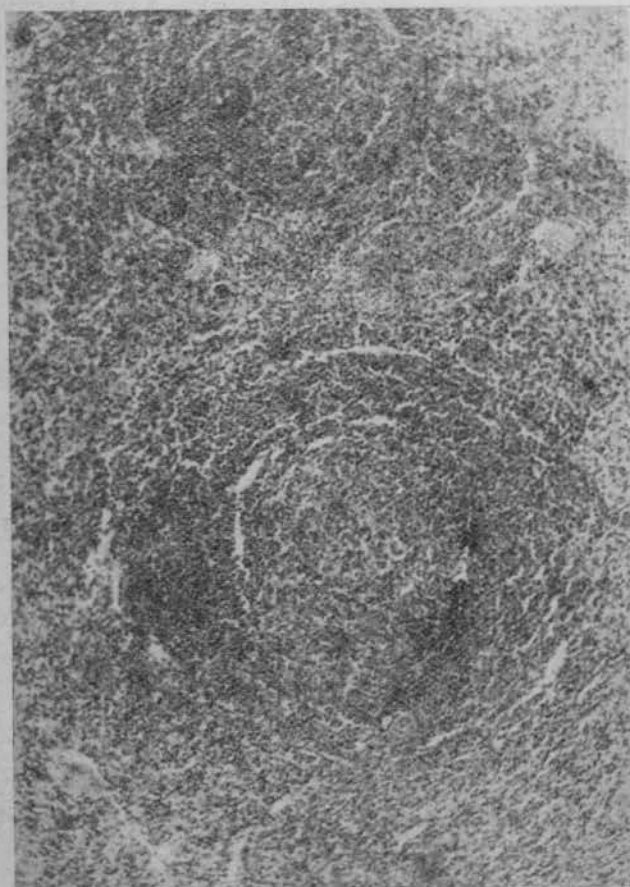


Fig. 11.

100 eran neutrófilos; 10, eosinófilos; 56, linfocitos; 0, basófilos, y dos monocitos.

Durante su estancia en la clínica se la trató intensamente con extractos hepáticos, vitamina B₁₂, transfusiones de sangre y terapéutica antihemorrágica, a pesar de lo cual las epistaxis continuaban, y los aumentos en la cifra de hematies circulantes que se obtienen son realmente transitorios y debidos a las transfusiones, y así vemos cómo la cifra de hematies aumenta a 1.720.000 con 11 reticulocitos por 1.000 y un valor hematocritico de 15 por 100, siendo los valores corpusculares medios de 8,2 de diámetro y el volumen de 88. La resistencia globular osmótica comenzaba a una concentración de 0,40 por 100, siendo total al 0,30 por 100.

Se le hizo punción esternal, que arrojó los siguientes datos: médula, abundante en grumos heterogéneos, la mayoría de color rojo vivo y consistencia blanda y fria-

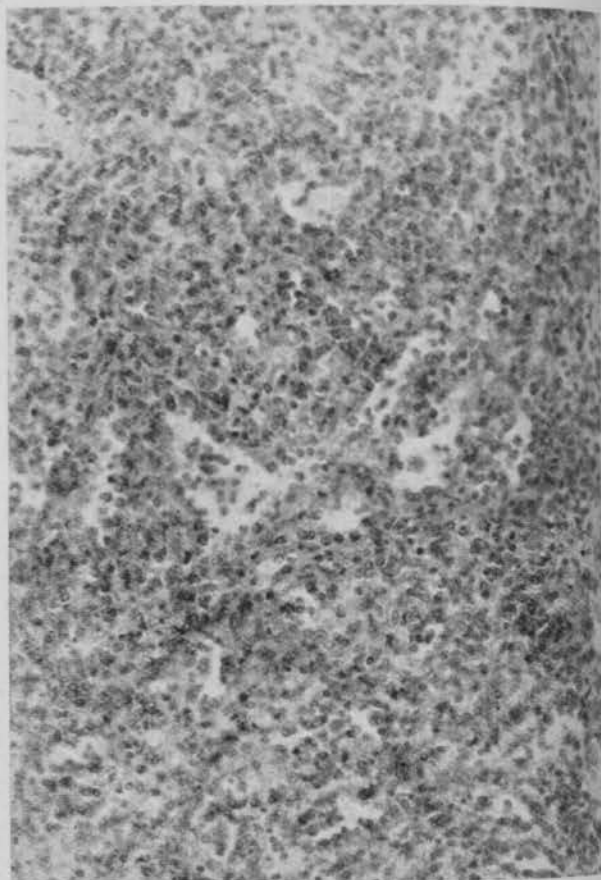


Fig. 12.

ble; otros son blancos opacos, redondos y bien recortados, de 1/2 mm. de diámetro y de consistencia coherente. Marcado aumento de grasa. Se hacen unas impresiones de la porción blanca y se aprecia una celularidad intensísima, todo linfocitos con alguna mitosis, y reticulares intercalados, siendo interpretados como nodulos linfáticos sin displasia ostensible. Las extensiones de la porción roja permiten apreciar una abundante celularidad, con un gran predominio de los eritroblastos y macroblastos hiperchromos, serie granulocítica exigua e inmadura (promielocitos), células plasmáticas y reticulares aumentadas y gran cantidad de mastocitos.

Se determinó urobilinógeno en la orina, obteniendo una cantidad de 4,56 en las veinticuatro horas.

Respecto a las constantes de coagulación, se obtuvieron valores de 6,30" de tiempo de coagulación, 4,30" de tiempo de hemorragia, un tiempo de Quick de 82 por 100, una prueba de Rumpel-Leede que fué sistemáticamente negativa, un número de plaquetas que oscilaba según los días entre 17.220 (7 por 1.000), 34.320 (11 por 1.000) y 41.800 (17 por 1.000) y una fibrinólisis en sangre muy descendida (de un 28 por 100).

Como resultado de la terapéutica antianémica seguida intensamente en la Clínica, la enferma mejoró algo de su anemia, y así, en sucesivos análisis, encontramos cifras de 2.060.000 y 2.460.000.

En estas condiciones la enferma es intervenida por el doctor GONZÁLEZ BUENO, que le practica una esplenectomía, liberando un bazo con abundantes adherencias a la cúpula diafragmática, que es extirpado, tomando al mismo tiempo una biopsia de hígado para su estudio anatomopatológico. El peso del bazo extraído fué de 50 gr. El examen anatomopatológico, realizado por el doctor MORALES PLEGUEZUELO, mostraba un hígado con células hepáticas muy claras, viéndose aumentados los espacios porta, en los que hay un gran acúmulo de células linfoides (fig. 10); también aparecen otras agrupaciones linfoides aisladas entre los sinusoides. Acentuada hemosiderosis. El bazo muestra acentuada hiper-

Nuestra extrañeza está en el contraste de la notable mejoría clínica: la niña está alegre y activa, no ha habido que hacerla ninguna transfusión, mientras el cuadro hematológico es el mismo que antes de la intervención y una nueva punción esternal no demuestra ninguna variación tampoco.

Caso 4. A. N. H., de diez años, vino a la clínica porque dos meses antes su madre se sorprendió de la acentuada palidez que tenía, presentando quince días más tarde una fuerte epistaxis y ocho días después, una tercera, dos semanas detrás, fué tan intensa que exigió transfusión abundante de urgencia. Con intervalos de ocho-diez días se repitieron varias hemorragias ulteriormente. En su historia había solamente que desde el nacimiento fué débil y tenía poco apetito, y que desde algún tiempo venían notando que con pequeños golpes presentaba cardenales. Padres sanos y un hermano

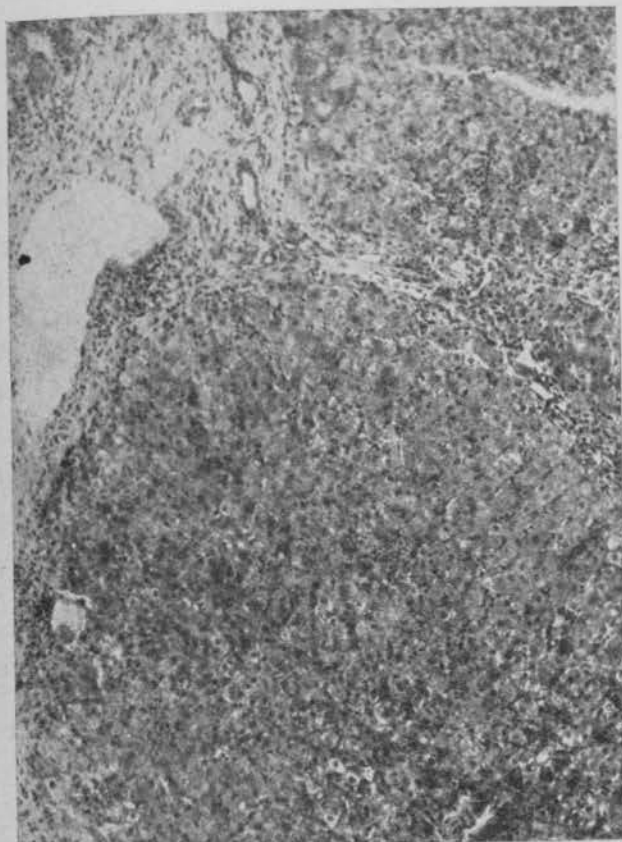


Fig. 13.



Fig. 14.

plasia linfóide con grandes centros germinativos en los folículos (fig. 11), hemosiderosis y eritrofagocitosis (figura 12).

La esplenectomía fué bien tolerada por la niña, mejorando mucho su aspecto y estado general; sin embargo, desde el punto de vista hematológico, su mejoría ha sido exigua o nula, como se ve a continuación:

FECHA	Hematies	Leucocitos
23-V -51.....	1,62 mills.	1.500
29-V -51.....	1,72 "	1.800
Esplenectomía el día 15-VI-51.		
21-VI -51.....	2,46 mills.	2.000
25-VI -51.....	1,24 "	2.500
2-VII -51.....	2,84 "	2.000
9-VII -51.....	2,46 "	2.600
17-VIII-51.....	2,23 "	3.200
16-X -51.....	1,76 "	2.400
18-I -52.....	1,80 "	2.600
17-III -52.....	1,22 "	3.200

sano. La exploración clínica, aparte de la intensa palidez de piel y mucosas, demostraba algunas adenopatías y estrabismo convergente. Algunos extrasístoles y soplos funcionales. Rumpel-Leede, fuertemente positivo. El borde del bazo se palpa en el mismo reborde costal a la inspiración fuerte.

Las radiografías de huesos no demuestran nada anormal. En la orina, nada patológico: no hay urobilinuria. En el examen hematológico: G. R., 1,26 mills. con discreta anisocitosis y algún policromatófilo, todo ello poco intenso en comparación con la intensidad de la anemia; Hgbl., 29, val. glob., 1,15. Leucocitos, 4.350; fórmula: neutrófilos adultos, 7; cayados, 3; juveniles, 1; linfocitos, 85; monocitos, 4. Ningún elemento inmaduro. No se ven plaquetas prácticamente y el tiempo de hemorragia es de treinta minutos.

En la punción esternal el esternón es blando y la médula que se obtiene es muy grasa, con escasa celularidad y muy pocos megacariocitos, casi siempre inmaduros; de 100 células de la serie blanca hay 5 mieloblastos, 23 promielocitos, 12 mielocitos, 13 metamielocitos, 7 cayados, 2 segmentados, 8 eosinófilos, 25 linfocitos y 5 monocitos. Los promielocitos están aumenta-

dos y muestran un espacio claro circular en un lado del protoplasma. Al igual que los casos anteriores, llama la atención la presencia de abundantes mastocitos. Aumento de elementos retoteliales (51:100 en relación con las células blancas), y de la serie roja, 47, de los cuales son 35 normoblastos, algunos con el carácter de "normoblasto negro", y 12 eritroblastos.

Se le trató con transfusiones repetidas y hemopoyéticos sin obtenerse sino beneficio transitorio; en alguna ocasión los G. R. descendieron por debajo de 1 mill. y el tiempo de hemorragia siguió prolongado sin poderse recontar plaquetas. El cuadro correspondía a una trombopenia de formación asociada a la leucopenia con linfocitosis e hiporregeneración de hematíes. Pensamos que podría tratarse de un estado preleucémico, fase de "médula atónica", como hemos visto en otros casos que en las semanas siguientes mostraron una sustitución del cuadro aplásico por una leucemia. Se siguió la ob-

servación tres meses sin verse cambio en la fórmula periférica. Otra punción esternal, a los dos meses de la anterior, demostró una hipoplasia más acentuada; no se vieron megacariocitos, la celularidad era muy escasa; la fórmula blanca ya no demostraba aumento de promielocitos, las células retoteliales habían descendido a 12 por 100 y las de la serie roja a 7 por 100.

Como seguía cada vez peor, llevando una evolución similar a la del caso 1, y se repetían las hemorragias, decidimos la esplenectomía, realizada el 15-XII por el profesor GONZÁLEZ BUENO, que toleró bien, presentando una parotiditis aguda que curó en pocos días. El efecto de la esplenectomía fué, sin embargo, evidente, como en el caso anterior en los primeros días, pues aparecieron plaquetas más numerosas y los G. R. subieron a 2,12 mills, a los tres días; pero luego descendieron de nuevo, llegando a 0,9 mill., y en la actualidad está en 1,38 con 3.800 leucocitos, siguiendo la observación.

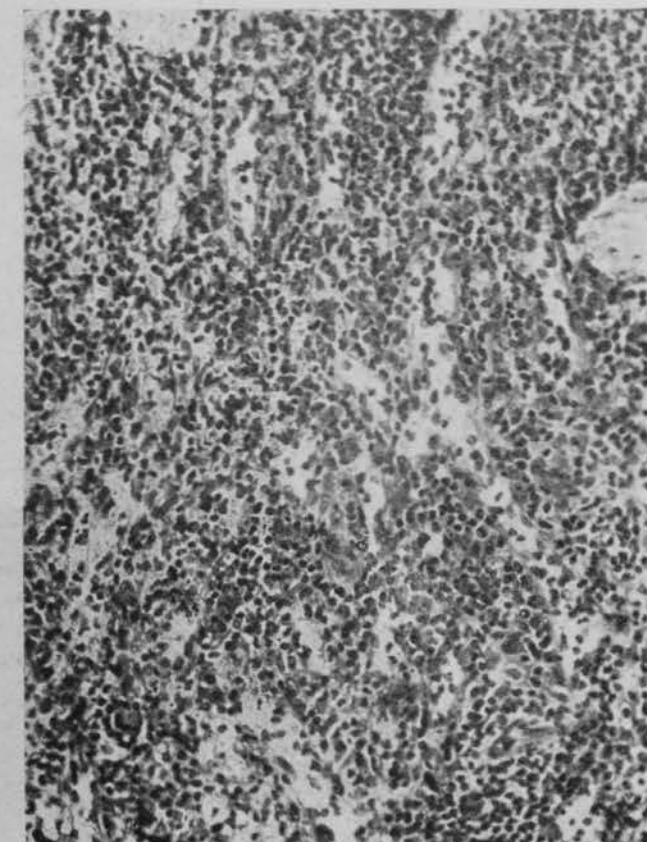


Fig. 15.

La biopsia del hígado tomada en la intervención es muy similar a la del caso 3, con espacios porta ampliados y un aumento de células linfocitarias (véase figura 13). El bazo demuestra un aumento notable de los

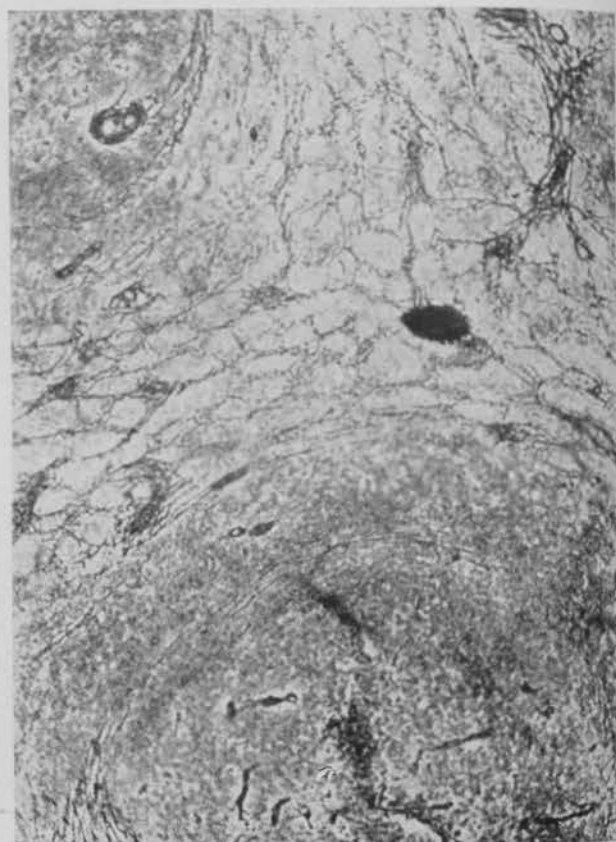


Fig. 16.

arregenerativa progresiva, que solamente se mejoraba de modo inesencial y transitorio por las transfusiones, siendo ineficaz la exsangui-notransfusión; el valor globular, cerca de lo normal, se elevaba hasta índice bastante alto en las fases de mayor anemia. La anemia se asocia de leucopenia, que en algunas fases era extrema (¡hasta de 600 leucocitos!), con granulocitopenia y trombopenia de tal grado que no era posible recontar las plaquetas. La biopsia de médula esternal demostraba la acentuada hipoplasia roja y granulocitaria, con desaparición de megacariocitos, o viéndose solamente alguno; en el hermano mayor se obtuvieron algunos finos islotes de médula activa, pero el resto presentaba una ausencia desoladora de elementos hemoformadores. Asociado al cuadro hematológico hay un conjunto de estigmas or-

gánicos: hiperpigmentación en zonas, principalmente en el escroto y cara interna de los muslos; retardo de desarrollo, anomalías esqueléticas e hipoplasia genital. El tercer caso es aislado sin historia familiar y en él el cuadro hematológico y medular era muy similar, asociándose las anomalías digitales.

En cuanto al último, tiene gran parecido con el primero, dominando en él al principio la atrombia con hemorragia de repetición, pero acompañada de leucopenia y anemia que no se regenera. En el tiempo de observación hemos visto en los frecuentes recuentos alguna vez descenso brusco de los hematíes, a pesar de no haber habido ninguna hemorragia, interpretable como fases de aplasia. La evolución seguida por la punción esternal ha ido haciéndose hacia una hipoplasia creciente. Como estigma somático, aparte de la pequeñez de los testículos, con criptorquidia derecha, puede anotarse solamente el estrabismo.

Las anomalías que han sido descritas en la literatura en estos casos son múltiples. Por parte de la piel, la pigmentación señalada en los casos de FANCONI, WEIL, ESTREN y cols., etcétera. El retardo del desarrollo con disminución del número de núcleos de osificación, anomalías del pulgar, o de los huesos del antebrazo, en lo referente al esqueleto, por los diversos autores, a lo cual debe añadirse la decalcificación con el aspecto raquiticoide, gran número de líneas de Loosser y las acentuadas impresiones digitadas en el cráneo que apareció en nuestros casos; alteraciones endocrinas, tendencia a la obesidad (WEIL), ginecomastia (ESTREN, SUESS, DAMESHEK), hipoplasia testicular y silla turca pequeña; anomalías del desarrollo del oído, como en los casos de ROCHA-BRITO y de ESTREN y cols., y otros (microcefalia, estrabismo, epicanthus, etc.). La ausencia de estos estigmas y malformaciones en las dos familias comunicadas por ESTREN y DAMESHEK es lo que orienta a estos autores a considerar que se trata de un proceso próximo, pero no igual a la enfermedad de FANCONI. No obstante, los caracteres de la hemopatía nos parecen tan similares que consideramos dudoso que se trate de cosas diferentes en el fondo. El cuadro hematológico no sería en realidad sino la expresión de la minusvariante en la médula ósea, que puede también manifestarse o no en otras estructuras. El mismo cuadro hematológico puede presentar variaciones de intensidad, pues en alguno de los casos había reticulocitosis en la sangre periférica, que no existía en la mayor parte de ellos; en la médula ósea, a veces no es visible ningún megacariocito: otras veces se han visto; en alguno de los casos publicados las alteraciones en la médula ósea no eran tan profundas (por ejemplo, el de ROCHA-BRITO), en tanto que en otros, por ejemplo, en el caso 1 nuestro, el aspecto era de una aplasia intensísima con presencia de numerosas mastzellen. No obs-

tante, el diagnóstico hematológico se basa en la pan-hemocitopenia, con anemia hipo- o arregenerativa, leucopenia y trombopenia. Muchos de los casos han dado palidez y debilidad como síntoma principal, en general el fenómeno hemorrágico, principalmente por la nariz y encías, es el más llamativo. A su través se plantea el estudio de la sangre, hallándose prolongación del tiempo de sangría, ausencia o descenso notable de plaquetas y la intensidad de la anemia, que parece desproporcionada a la pérdida sanguínea.

Es de resaltar el hecho de existir casos esporádicos y familiares; la experiencia no es suficiente para hacer un análisis del tipo de herencia (GAENSSLEN¹³), pero no hay duda que el factor genotípico es solamente disposicional y que otros factores exógenos deben precipitar la presentación de los accidentes. Así se explica que haya algún caso de presentación en adultos como el comunicado por ROHR¹⁴. En nuestros dos casos tenemos la impresión de que sobre la disposición constitucional actuó desencadenando el cuadro la terapéutica sulfamídica y con piramidón; también en el caso de ESTREN, SUESS y DAMESHEK¹¹ hubo al principio un tratamiento con sulfamidas. Parece hablar en este sentido, en nuestros casos, el hecho de que enfermaran al tiempo dos hermanos de diferente edad y que la otra hermana no enfermara hasta que un año más tarde, por una infección, fué similarmente tratada; sería natural que la presentación, si hubiera sido espontánea, del cuadro clínico se hubiera hecho sucesivamente al ir llegando a la misma edad, como es lo habitual en procesos hereditarios, o por lo menos que no hubiera estado sometida al momento de suministrar esa terapéutica.

En cuanto a la naturaleza íntima del proceso de fondo constitucional, hemopoyético, nos parece interesante el hallazgo obtenido en el estudio histológico del hígado y del bazo. Las agudizaciones bruscas, accesionales, de la anemia, generalmente con fiebre, sugerían clínicamente crisis hemolíticas, y el hallazgo de autopsia o de biopsia de una hemosiderosis de estos órganos defiende la existencia de hiperhemolisis, aunque el grado de la anemia y sus caracteres indique una aplasia mieloide por lo cual no se denotan fenómenos suficientes de regeneración frente a la pérdida por hemolisis o por hemorragia. Pero también ofrece interés la notable hiperplasia linfoide encontrada por nosotros en el bazo de los casos 3 y 4, que también vemos señalada por UHLINGER⁵, ESTREN y DAMESHEK⁶ y ABT¹ en los suyos; la expresión de este último autor con respecto al estudio del bazo "hiperemia con hiperplasia folicular aguda y eritrofagocitosis", así como en el hígado "zonas periportales mucho más anchas de lo normal", coinciden con lo que antes de haber leído esta descripción encontramos nosotros en el caso 3 y después en el 4.

No creemos que hallazgos tan similares, repetidos en diversas observaciones, dejen de tener una significación. Nos parece probable que el fondo de la disposición constitucional en estos casos esté en un desarrollo dominante del sistema linfopoyético frente a una minusvariación del mielopoyético, dado el antagonismo entre ambos sistemas. Esta hiperplasia linfática vista en el bazo, en los espacios porta y en los ganglios, mantendría la hipoplasia mieloide y acaso determine una hiperactividad eritrolítica que se resuelva en una anemia creciente cuando la actividad medular que va agotándose no sea capaz de neutralizarla. Agentes que puedan actuar como mielotóxicos, tales como las sulfamidas o el piramidón, serían capaces de precipitar el cuadro clínico anulando la reacción de una médula claudicante.

Desde el punto de vista terapéutico, los tratamientos con vitaminas y hormonas no tienen ninguna eficacia: las transfusiones solamente tienen un efecto paliativo transitorio. Creemos que se está autorizado a plantear la esplenectomía como se hizo en el caso de von LEUWEN⁶, en uno de los de DACIE y GILPIN⁸, en el de ABT¹, en el de ESTREN, SUESS y DAMESHEK¹¹ y en nuestros casos 3 y 4. No se puede pretender con la esplenectomía curar la enfermedad, pero suprimimos con el bazo una fuerza frenadora de la actividad medular y, si como pensamos, la hiperplasia linfática significa un aumento de esta acción antagonista, con mayor razón. Como la enfermedad tiene por sí una evolución fatal, y siendo éste el único remedio que puede arrojar alguna eficacia, creemos que se está autorizado a plantear siempre la intervención. En nuestros casos operados el resultado es hasta el presente brillante en el 3 en el estado clínico, pero en ninguno de los dos se vió modificación hematológica hasta ahora.

RESUMEN.

Los autores presentan cuatro casos de enfermedad de Fanconi, anemia hipoplástica panhemocitopénica de base constitucional, haciéndose consideraciones acerca del cuadro clínico, diagnóstico, naturaleza del proceso y posibilidades terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. ABT, A. F.—*Am. J. Dis. Child.*, 78, 516, 1949.
2. JOSEPHS, H. W.—*Medicine*, 15, 307, 1936.
3. DIAMOND, L. K. y BLACKFAN.—*Am. J. Dis. Child.*, 56, 464, 1938.
4. FANCONI, G.—*Jahrb. f. Kindh.*, 117, 257, 1927.
5. UHLINGER, E. *Klin. Wschr.*, 8, 1501, 1929.
6. VON LEUWEN, H. C.—*Folia Hematolog.*, 49, 434, 1933.
7. EMILE-WEIL, P.—*Sang.*, 12, 369, 1938.
8. DACIE, J. V. y GILPIN, A.—*Arch. Dis. Child.*, 19, 155, 1944.
9. HEUYER, G., HUREZ, A. y DAUPHIN.—*Cit. BERNARD. Maladies du Sang*, 567, 19.
10. ROCHA-BRITO, E.—*Jorn. do Med.*, 6, 561, 1945.
11. ESTREN, S., SUESS, J. F. y DAMESHEK, W.—*Blood*, 2, 85, 1947.
12. ESTREN, S. y DAMESHEK, W.—*Am. J. Dis. Child.*, 73, 671, 1940.
13. GÄNSSLER, M.—*En Handbuch der Erbblologie des Menschen*, t. IV-I, 437, 1940.
14. ROHR, K.—*Blood*, 4, 130, 1949.

SUMMARY

The authors present four cases of Fanconi's disease, hypoplastic panhemocytopenical early aplastic anaemia, making considerations over the clinical picture, diagnostic, process condition and therapeutical possibilities.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Verfasser stellen 4 Fälle mit Fanconischer Krankheit vor: Konstitutionelle, hypoplastische, panhaemocytopenische Anaemie. Bemerkungen über das klinische Bild, die Diagnose, Art des Prozesses und therapeutische Möglichkeiten werden angeschlossen.

RÉSUMÉ

Les auteurs présentent 4 cas de maladie de Fanconi, anémie hypoplastique panhémoctopénique de base constitutionnelle, faisant des considérations au sujet du tableau clinique, diagnostique, nature du procès et possibilités thérapeutiques.

EL ACLARAMIENTO ELECTROLITICO RENAL EN LA DEPLECION SALINA EXPERIMENTAL

E. ORTIZ DE LANDÁZURI, J. NÚÑEZ CARRIL,
R. J. MORA LARA y J. MARTOS.

Clínica Médica Universitaria. Sección del C. S. I. C.
Granada.

Desde los trabajos de DARROW y JANNET¹ se conoce que la depleción salina, aunque no lleva consigo pérdida total de líquidos en el organismo, como se logra experimentalmente tras la introducción de suero glucosado isotónico (5 por 100) en la cavidad peritoneal, produce si es intensa (unos 100 c. c. por kilo de peso) un estado de anuria. Por otro lado, MAC CANCE y WIDDOWSON² demostraron que la depleción salina producía oliguria. Nosotros³ hicimos una breve aportación a este problema estudiando, tras la inyección intraperitoneal de 150 c. c. de suero glucosado al 5 por 100 por kilo de peso en perros, las posibles circunstancias patológicas de este cierre renal experimental. Llegábamos a la conclusión de que al producirse como es sabido la salida de electrolitos Cl, Na y CO₃H⁻ a la cavidad peritoneal y deplecionarse de ellos los líquidos vasculares y extracelulares, con paso de agua de estos medios a las células, quedarían éstas desintegradas e hidrópicas con intensa degeneración de los túbulos renales, que sería en parte la causa de la reabsorción de filtrado glomerular.