ASPECTOS HEMATOLOGICOS DEL SINDROME PLURICARENAL

Drs. JORGE VILDOSOLA y MARIO CORRALES

Cátedra de Pediatría del Prof. Julio Meneghello.

Hospital "Manuel Arriarán". Santiago.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones patológicas que ocasiona la desnutrición en los lactantes y niños menores, han sido preocupación preferente de diversos investigadores en nuestro medio ^{1/6}.

Una de las manifestaciones que ofrece interés por su complejidad etiopatogénica es la alteración del sistema hematopoyético.

En 1941, Scroggie ¹ señala la existencia en algunos niños afectos de síndrome policarrenal, de anemias de tipo megalocítico que responden al extracto hepático total y cuya etiopatogenia supone avitaminosis. Sin embargo y en general comenta la ausencia de una anemia importante.

Meneghello ⁶ en 1949, en un estudio practicado en 126 síndromes pluricarrenales revela que el 40% presentan una anemia moderada o importante (hematíes menos de 3.500.000 x mm.³). En el aspecto morfológico señala la alta incidencia de macrocitosis asociada a anisocitosis con médula normoblástica o discretamente macroblástica. Destaca en forma especial la ausencia de megaloblastos en la médula ósea y la falta de respuesta a la terapéutica con ácido fólico y extracto hepático. Por estos hechos cree que esta anemia debe diferenciarse de las anemias macrocitarias nutricionales megaloblásticas y no megaloblásticas descritas y estudiadas por numerosos autores extranjeros ^{7/14}.

En su aspecto evolutivo destaca tres modalidades en el primer mes de observación: un 47,6% tuvo tendencia a mantenerse en el recuento; un 22,3% con tendencia a elevar el recuento y un 30,1% con tendencia a bajar el recuento. En el recuento de reticulocitos que practicó durante 10 ó 20 días iniciales diariamente y posteriormente cada 10 días no advierte la aparición de crisis reticulocitarias.

En la literatura extranjera la anemia de este tipo ha sido descrita acompañando a desnutrición, especialmente en el síndrome conocido como Kwashiorkor en Africa ¹⁵.

MATERIAL Y MÉTODO

En los años 1954 y 1955 estudiamos 24 niños afectos de síndrome pluricarrenal, desde el punto de vista hematológico, en parte de los cuales (13 casos) se realizó, además, un estudio sobre alteraciones hereditarias y su respuesta a la acción de agentes lipotrópicos (lipocaico) ¹⁶. Los 11 casos restantes fueron tratados con vitamina B 12.

La edad de nuestros pacientes fluctuó entre 9 meses y 3 años (hubo un caso de 4 años y otro de 5 años).

Desde el punto de vista clínico todos tuvieron alteraciones cutáneas y de los fanerios, retraso pondo-estatural, etc., descritos como típicos del síndrome pluricarrenal ⁶⁻¹⁷.

Este estudio resume la experiencia principalmente desde el ángulo morfológico, tanto de la sangre como de la médula ósea. Existen trabajos en el servicio que se preocupan de aspectos bioquímicos y humorales que entran en el terreno de la hematología.

El método consistió en la realización de hemogramas y mielogramas seriados desde que el niño ingresó en el hospital. En la mayoría de ellos se practicaron otros exámenes, entre los cuales se destacan proteinemia y biopsias hepáticas por punción, hechas en forma seriada.

Los hemogramas se hicieron en forma completa incluyendo determinación de Vol. Glob. total (hematocrito), recuento de rojos, blancos, plaquetas y reticulocitos, determinación de hemoglobina, fórmula leucocitaria, cálculo de valores hematimétricos (Vol. Corp. Medio y Concentración de Hb. Corp. Media) y descripción detallada de los caracteres morfológicos del frotis.

Los mielogramas se obtuvieron por punción medular en diferentes sitios (esternal, apófisis espinosas, metafisis distal del fémur, cresta ilíaca, etc.) cuidando de no repetirlas con un intervalo demasiado corto en un mismo sitio. Se hizo en todos los casos recuento de elementos nucleados

y megacariocitos en cámara, reticulocitos y tinción con May-Gruenwald Giemsa. Se usó en los informes la notación de Ferrata.

En cuanto a valores normales, se consideraron como tales los expuestos por algunos autores nacionales y extranjeros ^{11,18,19}.

RESULTADOS

Valores del Ingreso:

Las cifras de hemoglobina, eritrocitos, plaquetas y las características morfológicas del frotis encontradas en 24 casos de Síndrome Pluricarenal, se pueden apreciar en el Cuadro N° 1.

Como puede observarse, la anemia, en su aspecto cuantitativo, fué de intensidad leve a moderada en la mayoría de los casos. En relación a la cifra de plaquetas se encontraron 4 casos con franca trombocitopenia, el resto de los pacientes tuvo valores dentro de lo normal con la excepción de 1 caso que tuvo plaquetas aumentadas.

Desde el punto de vista morfológico se encontró una mayor incidencia de anisomacrocitosis y macrocitosis, hecho que ya fuera destacado por Meneghello y col.⁶ y en cuanto a la hemocromía, la mayoría de los frotis acusaron normocromía, aunque el número de casos con hipocromía es significativamente alto.

El estudio medular del ingreso reveló densidades celulares y número de megacariocitos dentro de los límites normales. La densidad celular varió entre 100 mil y 770 mil elementos nucleados x mm³. Entre 100 mil y 300 mil: 11 casos; entre 301

mil y 500 mil: 9 casos y mayor de 501 mil: 4 casos).

La serie roja medular tuvo porcentajes variables: se la encontró aumentada en 4 pacientes (porcentaje mayor de 30%) y disminuida en 5 (porcentaje menor de 10%), 2 de los cuales en estado "eritroblastopenia aguda", situación que se comentará posteriormente.

Debido a la escasez de detalles en las informaciones sobre estudios de la médula ósea de los síndromes pluricarenal que nos ocupa, pusimos especial interés en la apreciación, descripción y valoración de las desviaciones morfológicas de lo que se ha considerado hematopoyesis normal.

Hemos encontrado alteraciones madurativas, tanto en la serie eritroblástica como en la granulocítica que por su significado revisten especial importancia.

Desde ya establecemos que estas displasias madurativas fueron cuantitativamente escasas y cualitativamente variables. No existió concomitancia absoluta entre la presencia de alteraciones de la serie roja y la blanca, pudiendo estar presente en una y faltar en la otra, o existir ambas.

En el aspecto cualitativo la variabilidad se resume en lo siguiente: al lado de la línea madurativa normal (eritropoyesis normoblastica) encontramos elementos que por su morfología deben considerarse como un grado menor del máximo de alteración que es el megaloblasto típico ^{20,21}. Estos elementos son los macroblastos y, principalmente, eritroblastos de maduración intermedia entre el eritroblasto normal y el megaloblasto.

En la serie blanca no fué infrecuente el hallazgo de elementos de tamaño mayor que lo normal y que por su morfología se asemejan, a los macroleucocitos descritos en la granulopoyesis de las anemias perniciosas y perniciosiformes ^{11,21,22}.

En el aspecto cuantitativo, la proporción de elementos alterados en la serie respectiva fué baja: 6 pacientes mostraron porcentajes inferiores al 10%; 4 entre 11 y 25% y sólo uno alcanzó la cifra de 43,8% de eritroblastos con disturbio madurativo. En la serie blanca, el porcentaje de granulocitos gigantes (macroleucocitos) fué bajo, siendo el más alto de 7,5% de la serie.

CUADRO N° 1

HEMOGLOBINA ERITROCITOS, PLAQUETAS Y MORFOLOGIA SANGUINEA EN 24 LACTANTES CON DISTROFIA PLURICARENCIAL

Hemoglobina (Gr.%)	Eritrocitos (mill. x mm ³)	Plaquetas (mill. x mm ³)
Menos de 6,5 1	Menos de 2,5 1	Menos de 100 4
6,6 a 9,5 10	2,6 a 3,5 10	100 a 200 5
9,6 a 12,5 13	3,6 a 4,5 13	201 a 600 8
		Normales 6
		Abundantes 1

CARACTERES MORFOLOGICOS DEL FROTIS

Macrocitosis o/y anisomacrocitosis	15 casos
Anisocitosis (sin predominio)	5 casos
Micro-macrocitosis	2 casos
Normocromía	14 casos
Normocromía o hipocromía (concurrentes)	4 casos
Hipocromía	4 casos
Anisocromía	2 casos

Como puede apreciarse las alteraciones madurativas, no tuvieron en general la magnitud de las descritas en otros tipos de anemias carenciales, y si bien es cierto que no dan base para catalogar a la anemia del síndrome pluricarenal como una anemia con base morfológica medular tipo, las alteraciones encontradas indican que hay un trastorno incipiente de la hematopoyesis en el sentido de un trastorno en el metabolismo de los factores de maduración hematopoyética. La existencia de glóbulos rojos en la sangre periférica de estos enfermos, con déficit de hemoglobina (Hipocromía) sugiere también que hay una alteración metabólica del hierro.

Aspectos evolutivos:

Todos nuestros enfermos fueron alimentados de acuerdo con esquemas en uso en el Servicio A de Lactantes y las infecciones concomitantes e intercurrentes tratadas con antibióticos y quimioterápicos en dosis de acuerdo al peso y la edad ¹⁷.

En esta oportunidad no nos referiremos a los leucocitos periféricos ni a la fórmula leucocitaria, por cuanto la variabilidad fué la regla, requiriéndose un número más grande de enfermos para poder obtener alguna conclusión definida.

Se analizará la evolución de nuestros enfermos de acuerdo a dos grandes grupos:

A. Un grupo de 12 pacientes que recibieron lipocaico dentro de las dos primeras semanas de su ingreso, durante 10 días (800 miligramos al día por vía intramuscular). Se incluye un caso que no lo recibió lo que hace un total de 13 pacientes para este grupo.

B. Un grupo de 11 niños a los cuales se les administró vitamina B12, también dentro de las dos primeras semanas de su ingreso. En un paciente se inyectó una dosis única de vitamina B12 correspondiente a 10 gammas por vía intramuscular; otro niño recibió 3 inyecciones (una día por medio) a la dosis de 15 gammas por vez y un tercer enfermo recibió vitamina B12 por vía oral adicionada de mucosa gástrica desecada (18 gammas diarias por 10 días). El resto de los pacientes (8 casos) recibió vitamina B12 por vía parenteral durante 10 días a la dosis diaria de 15 gammas.

Antes de entrar a analizar los diversos aspectos evolutivos debemos dejar consignados algunos hechos de importancia: Los pacientes que integraron los grupos mencionados tenían todos los síntomas y signos propios del síndrome policarenal del niño mayor. Sin embargo, desde el punto de vista somático impresionó el hecho de que la magnitud de la hepatomegalia era menor o menos marcada en el grupo que posteriormente recibió vitamina B12. Por otra parte las biopsias hepáticas practicadas en ambos grupos revelaron que el grado de esteatosis hepática fué también mucho menor en dicho grupo de niños. Si consideramos tres grados de esteatosis: Intensa, mediana y leve, vimos que en el grupo de niños que recibió vitamina B12, solamente un caso tenía esteatosis intensa, 6 de mediana intensidad y uno tenía estructura hepática normal. En el grupo que posteriormente recibió lipocaico, se comprobó que la esteatosis hepática era intensa en 6 niños, y de mediana intensidad en 3.

En relación al número de casos que tuvieron mielogramas con hematopoyesis parcialmente desviada de lo normal, así como a la intensidad de dichas alteraciones, también se apreció diferencia entre ambos grupos: en el grupo con vitamina B12 (11 casos) 4 niños no tuvieron mielogramas alterados; en cambio todos los niños del grupo con lipocaico presentaron disturbios madurativos.

Como se puede observar hubo diferencias manifiestas en ambos grupos en cuanto a intensidad de la esteatosis hepática y grado de disturbio madurativo medular.

Otra diferencia que debemos destacar es la siguiente: el análisis de la cifra de hemoglobina en el momento del ingreso (grado de anemia) reveló que ésta era más baja en el grupo que recibió vitamina B12 es decir, la anemia era más intensa en el grupo de pacientes con esteatosis hepática y alteraciones medulares de menor magnitud. En cambio la anemia era leve coincidiendo con esteatosis hepáticas intensas y evidentes anomalías madurativas de la hematopoyesis. Así tenemos que en el grupo con vitamina B12 la hemoglobina varió entre 5.1 a 10.3 gm. %, y sólo 3 de los 11 niños tuvieron hemoglobinas superiores a 10 gm.%; en cambio en el grupo que recibió lipocaico la hemoglo-

bina osciló entre 6.7 a 12.1 gm.% y 9 de los 13 pacientes tuvieron hemoglobinas superiores a 10 gm.%.

Por todos estos hechos los grupos de niños descritos tienen diferencias importantes y altamente sugestivas, y si se quiere, hasta sorprendentes. La integración de estos grupos fue hecha en forma no intencionada y no se debió a selección con fines determinados, y las diferencias anotadas resultaron del análisis posterior. Sin embargo, es necesario un mayor número de casos para comprobar la veracidad de los hechos anotados que por ser derivadas de una impresión de conjunto no logran disminuir la importancia de aquellos casos que se apartaron de ellos.

Por otra parte las diferencias anotadas entre ambos grupos no los hacen comparables, de tal modo que no se pretende sacar impresiones o conclusiones por comparación sino que describir evoluciones determinadas en grupos de pacientes que reúnen condiciones particulares como las comentadas más arriba. El resultado de las observaciones nos permitirá planear experiencias que permitan obtener conclusiones más definidas, máxime si por el momento no es posible pronunciarse sobre el efecto de los factores lipotrópico y antianémico empleados (Lipocaico y vitamina B12).

Evolución de la morfología y hemocromía de la sangre periférica:

La evolución de las alteraciones morfológicas y de la hemocromía de ambos grupos se aprecia en el gráfico N° 1. Se observa que en los sucesivos controles, cada 10 días, la proporción de casos con macrocitosis sufre un descenso manifiesto de modo que en el quinto control (40 a 50 días) no hay casos con macrocitosis en ambos grupos.

En relación a la hipocromía, se comprueba que no hay variación en el número de casos hasta el tercer control (20 a 30 días) en el grupo con lipocaico. Los controles siguientes pusieron en evidencia un aumento de los casos con hipocromía. En el grupo con vitamina B12 se aprecia un descenso continuo hasta el cuarto control, observándose que los casos con hipocromía aumenta en el quinto.

Hemoglobina:

En el grupo de enfermos que recibió vitamina B12 (Gráfico N° 2) comprobamos que las curvas de hemoglobina fueron en general ascendentes. En cuanto a los caracteres morfológicos de esos 11 niños se observó que hubo desaparición de la macrocitosis dentro de los primeros 30 días. En relación a la hemocromía, la evolución de ella fue variable pues algunos niños con hipocromía en el ingreso se hicieron normocromos, otros con normocromía al comienzo, hicieron posteriormente hipocromía, y por último hubo casos con normocromía que no variaron a lo largo de todo el período de observación.

En el grupo de niños que recibiera lipocaico las curvas de hemoglobina fueron irregulares con alzas y bajas. En 8 pacien-

* Recibe este grupo, lipocaico.

Gráfico N° 1. Evolución de la morfología de los Eritrocitos en dos grupos de niños afectados de Síndrome Pluricarenal.

tes el descenso de los valores en relación al inicial no sobrepasó el 10% y las alzas, alrededor del 25%. En cuanto a la morfología y hemocromía de los eritrocitos se observó lo mismo que para el grupo que recibió vitamina B12. El grupo de los 5 niños restantes que recibieron lipocaico, se caracterizó por un descenso progresivo y continuo de la tasa de hemoglobina hasta el día 40º más o menos, apreciándose posteriormente un alza en las cifras respectivas. Junto con disminuir la tasa de hemoglobina se observó como hecho interesante el viraje de la morfología de los eritrocitos, ya que la macrocitosis inicial cambió a microcitosis hipocroma. (Gráfico N° 3).

SÍNDROME PLURICARENCIAL: Evolución de la tasa de hemoglobina y de la morfología sanguínea en 11 casos tratados con vitamina B12.

Gráfico N° 2. Evolución de la Hemoglobina en 11 casos de Síndrome Policarencial tratados con Vitamina B12. Constituye el grupo que acusó una tendencia ascendente. En la parte inferior se expresa la evolución de la morfología y cromía de los eritrocitos de los mismos 11 casos.

Reticulocitos:

La cifra inicial de reticulocitos fué uniformemente baja (por debajo de 2%) en todos los casos. En el curso de la evolución se comprobó la aparición de crisis reticulocitarias evidentes en un buen número de casos. En el grupo que recibió vitamina B12 (11 casos) hubo crisis reticulocitaria en 9, de los cuales, en 6, las cifras máximas oscilaron entre 10% a 34.5%. En el grupo que recibió lipocaico (13 casos) la crisis reticulocitaria se presentó en 3 (16%, 10%, y 6.7% respectivamente). En el grupo con vitamina B12 las crisis reticulocitarias se presentaron al final de la primera semana de hospitalización, y en el otro grupo en el curso de la segunda

SÍNDROME PLURICARENCIAL: Hemoglobina y morfología sanguínea. Evolución de 5 casos que no se trataron con factores antianémicos.

Gráfico N° 3. Evolución de la Hemoglobina en 5 casos de Síndrome Policarencial que no se trataron con factores antianémicos y que constituyen el grupo con tendencia descendente. En la parte inferior se expresa la evolución de la Morfología y Cromía de los eritrocitos de los mismos 5 casos.

CUADRO Nº 2

RECUESTO DE RETICULOCITOS EN 24 LACTANTES CON DISTROFIA PLURICARENCIAL

A. GRUPO CON VIT. B 12

Caso	Cifra Previa	Cifra Máxima	Día	Vía	Hb. Inicial
1	3.0	34.5	5	Or.	5.1
24	0.5	26.0	6	P.	7.5
9	0.5	20.0	7	P.	7.1
5	0.7	15.0	6	P.	9.2
23	0.5	16.0	7	P.	9.45
8	1.3	16.0	7	P.	9.5
7	1.0	8.0	8	P.	8.5
4	1.0	7.5	15	P.	10.2
2	0.2	5.0	4	P.	8.4
3	2.0	2.0	5	P.	10.3
6	1.0	1.0	8	P.	10.25

B. GRUPO SIN VIT. B 12

Caso	Cifra Previa	Cifra Máxima	Día Hosp.	Hb. Inicial
18	1.0	16.0	7	8.23 Lip.
22	1.0	10.0	11	10.85 (—)
15	0.3	6.7	13	6.70 Lip.
11	0.6	3.0	15	10.8 Lip.
13	0.6	3.0	7	12.10 Lip.
14	0.3	2.3	—	10.4 Lip.
12	0.6	2.0	—	12.0 Lip.
10	0.3	1.0	—	9.25 Lip.
16	0.3	0.6	—	10.25 Lip.
21	2.0	0.0	—	10.75 (—)
19	1.0	0.0	—	10.70 Lip.
20	0.3	0.6	—	11.20 Lip.
17	1.3	1.7	—	9.75 Lip.

semana. El grado de anemia fué, como ya se dijera ante, distinto en ambos grupos, siendo más intensa en el grupo con vitamina B12. (Véase Cuadro Nº 2).

Plaquetas:

El recuento de plaquetas sufrió modificaciones apreciables en el curso de los controles. En el momento del ingreso el promedio era de 250.000 x mm³ con amplia dispersión de los valores (había cuatro casos con franca trombocitopenia). A partir de los primeros días se produjo un ascenso marcado y definido para la mayoría de los casos hasta la cuarta semana, momento en que el promedio llegó a 500.000. Permanece estable hasta el final de la séptima semana, para retornar a cifra vecina al promedio del ingreso (300.000) pero sin casos con trombopenia y con menor dispersión de los valores. En ocasiones, y considerando algunos casos en forma individual, la forma de la curva descrita por el recuento de plaquetas, se asemejó con bastante fidelidad al de las crisis reticulocitarias, por lo que no sería impropio hablar en estos casos de "crisis trombocitarias".

Médula Osea:

La evolución del disturbio madurativo fué distinta en ambos grupos. Se observó que en el grupo con vitamina B12 la alteración se comprobó solamente hasta la tercera semana (9 casos controlados). En cambio de los 14 casos con lipocaico, solamente dos niños habían normalizado sus mielogramas, en tanto que los doce restantes continuaron presentando células con alteraciones madurativas más allá de la tercera semana. En la quinta semana, la mitad de los casos exhibía en sus mielogramas algunas células rojas de maduración intermedia y uno que otro macroleucocito.

En los controles siguió observándose la falta de correlación entre la presencia de macroleucocitos y los eritroblastos de maduración intermedia, como ya se hiciera notar en los mielogramas de ingreso, es decir, los mielogramas tenían a veces las dos series comprometidas, otras veces lo era sólo una.

Otro hecho interesante que se observó en la evolución de los mielogramas fué el hallazgo de "eritroblastopenias agudas" o "crisis aplásticas de la serie roja", en

algún momento. Estos episodios sumaron 14 a lo largo de todas las observaciones. En 3 pacientes este fenómeno se presentó en más de una oportunidad. (En 8 casos se comprobó 1 vez y en 3 pacientes, 2 veces). En 8 ocasiones la eritroblastopenia fue extrema (serie roja menos del 2% de elementos). El momento de su aparición fue variable fluctuando desde el momento del ingreso hasta la octava semana de control. Dos casos la presentaron entre los 90 y 100 días de evolución controlada. Como factor infeccioso o de otra índole, que pudiera haber tenido un papel participante en la génesis del fenómeno figuraron: un absceso nasal, tres bronquitis aguda, una de ellas con un cuadro diséptico agregado, y en dos casos, la administración de cloramfenicol: un caso coincidiendo con su administración y el otro con el antecedente de su administración previa.

En la mayoría de las veces se hicieron mielogramas seriados (diarios o cada 2 días) con el objeto de conocer la marcha evolutiva del fenómeno como asimismo para determinar su duración. En general la duración del episodio duró menos de una semana en total, y en su evolución medular se distinguieron varias etapas o fases: a) Primera etapa: No se encontraron elementos progenitores de la serie roja, persistiendo sólo los elementos más maduros (eritroblastos ortocromáticos) los cuales tenían a veces punteado basófilo en el citoplasma. La fórmula de la serie era en este momento con "desviación a la derecha". El porcentaje total de la serie estaba muy disminuido. b) Segunda etapa: En este momento no se encontraron prácticamente eritroblastos en el mielograma. c) Tercera etapa: se comprobó la reaparición y proliferación de los elementos progenitores de la serie roja (proeritroblastos) cuyo tamaño llamó, en ocasiones, la atención por ser de tamaño mayor que lo normal. La fórmula eritroblástica era de "desviación a la izquierda". d) Cuarta etapa: Se vió ya la normalización de la serie roja tanto en la fórmula, como en porcentaje y morfología.

Debido a la corta duración del fenómeno descrito, no hubo desarrollo de anemia o intensificación importante de ella, que pudiera ser atribuida a la eritroblastopenia.

COMENTARIO

Los daños orgánicos que origina la desnutrición en los lactantes y niños mayores, son complejos. Las alteraciones hemáticas encontradas en nuestros enfermos, tanto en la sangre periférica (Macrocitosis) como en la médula ósea (eritropoyesis intermedia y leucopoyesis macrocelular) inducen a pensar en un distrubio de los factores de maduración. En una enumeración de los elementos observados en el curso de este estudio es posible individualizar los siguientes grupos: a) Eritroblastos normales. Constituyeron la gran mayoría de la población celular de la serie roja en la mayor parte de los enfermos. b) Macroblastos. Son eritroblastos de tamaño mayor que lo normal. Su estructura nuclear es normal o muy poco alterada. Su relación con los factores de maduración, en el sentido de derivarse de una deficiencia de aquellos, no es muy clara. Lo hemos observado en los mielogramas con eritropoyesis hiperactiva. c) Eritroblastos intermedios: Podrían constituir el producto de un distrubio en el metabolismo de los factores de maduración no lo suficientemente intenso como para dar origen al megaloblasto. Son eritroblastos cuya principal característica es poseer una estructura cromatinica nuclear más laxa, más irregular, a veces con condensaciones redondas como gránulos, y dejando espacios cromófobos entre la malla cromatinica más grandes que en los eritroblastos normales. El tamaño celular es variable, no siendo necesariamente más grandes que el resto de los eritroblastos. Es posible que los más pequeños lo sean debido a otras carencias asociadas, principalmente la carencia de fierro, ya que se sabe que en estas circunstancias la eritropoyesis se hace a base de eritroblastos más pequeños que los normales (microblastos)¹¹.

Cazal²³ acepta la existencia de formas intermedias premegaloblásticas y observaciones hechas en gastrectomizados²⁴ ponen en evidencia la aparición de macrocitosis previa al viraje megaloblástico de la médula ósea.

d) Megaloblastos: Son los representantes genuinos de las anemias perniciosas y perniciosiformes y son el resultado de una alteración profunda del metabolismo de

los factores de maduración. En los niños afectos de síndrome pluricarencial los hemos observado rara vez en la magnitud requerida para hablar de anemia megaloblastica y esos casos serán motivo de una publicación próxima ⁴⁶. En la presente serie solamente un caso exhibió megaloblastos pero en bajo porcentaje (3%).

La presencia de macrocitos en la sangre periférica está indudablemente en relación con las alteraciones medulares descritas. Parece asimismo posible, y ya en el terreno especulativo, que las deficiencias vitamínicas y de factores madurativos, ocasionan en una primera etapa un trastorno medular primariamente funcional antes de llegar a tener expresión morfológica definida; de ahí que la aparición de macrocitos preceda a la aparición en la médula de eritroblastos patológicos.

En todos los niños, en la lactancia y en general por debajo de los dos a tres años de edad, ocurren en el sistema hematopoyético cambios fisiopatológicos de importancia. La macrocitos normocroma del nacimiento desaparece en el curso del primer trimestre. A partir de esa fecha, y aún desde antes, el crecimiento de la sangre utiliza el hierro de los depósitos y el proporcionado por la alimentación, hierro que en un buen número de niños no basta para suplir las necesidades, lo que determina la aparición de una anemia microcítica e hipocroma, hecho que generalmente ocurre entre el año y los dos años y medio de edad. Existe, por lo tanto, en esa edad un estado de carencia de hierro que puede estar latente o morfológicamente expresado (anemia microcítica hipocroma) y no debe extrañar entonces que la anemia del síndrome policarencial tenga a veces un marcado componente hipocromo o aparezca éste, cuando la deficiencia en factores madurativos es corregida rápidamente, como parece haber sucedido en algunos de nuestros casos.

La desaparición de la mayor parte de los macrocitos de la sangre periférica dentro de los primeros cuarenta días de evolución hablaría en favor de una aminoración en el disturbio funcional medular, pues si bien los macrocitos tienen una vida media inferior al eritrocito normal ⁴⁴, el hecho de no encontrarseles en gran cantidad más allá del tiempo antes mencionado, indicaría que no se han producido en cantidad importante por lo menos después de la pri-

mera semana del ingreso. Probablemente la leche y otros alimentos (carne, huevos, etc.) proporcionan factores madurativos en la cantidad necesaria para aminorar en un primer momento, el grave trastorno funcional medular con que llegaron nuestros pacientes. Las alteraciones morfológicas, medulares, que regresaron más tardíamente en el grupo de niños con lipocaico, revelan la complejidad del problema que nos ocupa, y por el momento, pueden ser consideradas como un estado residual, cuando en el curso de una regresión paulatina no se emplean agentes hemtopoyéticos de gran acción.

El hallazgo de macroleucocitos, aunque en pequeña proporción, confirma la existencia de una grave alteración carencial en la maduración ²² y según algunos ^{5/27} serían patognomónicos de déficit de principios madurativos.

Los factores madurativos intervienen en la maduración nuclear probablemente por su acción en la biosíntesis de los ácidos nucleicos a través de la formación de purinas ^{28,29} no existiendo, sin embargo, evidencias sobre el detalle de su acción última.

La complejidad patogénica de las alteraciones del síndrome pluricarencial insinúa las múltiples probabilidades de interferencia en el metabolismo de estos factores necesarios para la hematopoyesis normal. Es así como entran en juego en este síndrome, el aporte deficiente, alteraciones de absorción (tránsito intestinal acelerado: diarreas, daño orgánico funcional del tubo digestivo: inflamación, hipo o anaclorhidria, etc.), en el transporte (hipoproteinemias), almacenamiento (hígado graso) y utilización (infecciones, carencias asociadas y requerimientos aumentados).

La existencia del daño hepático (esteatosis) encontrado en el síndrome policarencial y cuya importancia fluye de las consideraciones expuestas justifica los innumerables ensayos terapéuticos con agentes lipotrópicos (colina, lipocaico, vitamina B 12) ^{6,16,30,31,32}.

La existencia de anemias con médula macroblástica y a veces megaloblástica en afecciones hepáticas, es un hecho conocido ^{11,33,34,35}, y en algunas publicaciones se describe respuesta a la administración de extracto hepático ³⁶. Sin embargo, ha sido posible comprobar anemias en hepatopa-

tías en sujetos en los cuales no existía deficiencia de vitamina B 12. Indudablemente que estudios posteriores especialmente orientados a la titulación de vitamina B 12 marcada con cobalto radioactivo³⁸, orientarán definitivamente sobre el tema. Es dable hacer notar, sin embargo, que Wintrobe^{11,34} menciona la posibilidad de falta de almacenamiento de los factores madurativos como probable causa de las anemias macrocitarias de las hepatopatías.

Llama la atención que hubo mayor grado de compromiso hepático en aquellos enfermos con mayores alteraciones madurativas medulares. Esta asociación, siendo del más alto interés teórico, no nos permite llegar a conclusiones de causa a efecto. Existe el hecho aparentemente paradójal que en el grupo con mayor alteración medular y hepática, el grado de anemia fué menor. Sin embargo, la cuantía de la anemia tiene patogénicamente otros mecanismos de producción (infección, hemolisis subclínica, disfunción medular tóxica, diferente etapa evolutiva, etc.). Sólo estudios posteriores dirigidos a aclarar este fenómeno nos darán luz sobre este hecho.

Un hecho que indudablemente reviste gran interés fué la comprobación de eritroblastopenias agudas en la evolución de un gran número de nuestros enfermos. La existencia de eritroblastopenia en niños sin constitución hemolítica fué comentada en 1950 por Gasser y Adank³⁹, quienes explican su patogenia, no de manera unitaria sino que dependiente de factores endógenos (constitución) y exógenos entre los cuales los más corrientes serían infecciones, toxinas o drogas. Indudablemente que en nuestros niños existe la asociación de factores predisponentes y agentes exógenos capaces de explicar la aparición de este fenómeno medular.

Fué muy sugestivo, especialmente en un caso (caso N° 15) la asociación de una pancitopenia medular a la administración de cloramfenicol; numerosos son los casos citados en la literatura^{40,42}, y recordemos que ya Smadel en 1949 planteó la posible acción tóxica medular de la droga por la existencia del grupo nitrobencénico en su composición.

Llama la atención si en nuestro caso, la rápida caída periférica del nivel de eritrocitos (15 días) después de la transitoria aplasia medular. Sin embargo, poco

sabemos de la vida del glóbulo rojo en este tipo de anemia, y si consideramos que los macrocitos y megalocitos tienen una vida media acortada⁴¹ y al parecer sucede lo mismo en las enfermedades hepáticas⁴⁵, la explicación del hecho anotado podría tener su explicación en una vida media inferior a lo normal de los glóbulos rojos.

Crisis de eritroblastopenia semejantes a las descritas por nosotros han sido descritas en el Kwashiorkor⁴⁷, que es también un síndrome policarencial observado en Africa. La relativa frecuencia de estas crisis aplásticas de la serie roja en cuadros de desnutrición avanzada, parecen indicar que una médula ósea carenciada es particularmente sensible a los agentes capaces de provocarlas (toxinas infecciosas, medicamentos, estados alérgicos, etc.).

La existencia de crisis reticulocitarias en nuestros enfermos requiere algunas breves consideraciones analíticas. La administración de vitamina B 12 parece ser la responsable de la mayor parte de las crisis reticulocitarias observadas en el grupo tratado con esta vitamina. Sin embargo, también hubo crisis reticulocitaria en el grupo tratado con lipocaico, y según nuestra experiencia es posible que ocurran en forma espontánea. Este hecho puede tener su explicación en los hechos siguientes: a) Los procesos infecciosos, frecuentes en este tipo de enfermos, obran en general, en forma tóxica-inhibitoria sobre la serie roja medular (Infecto-anemias hipodinámicas, infecto-anemias hipoplásticas; por insuficiencia medular, etc.). La serie roja disminuye su actividad funcional (reticulocitopenia) y disminuye su porcentaje (hipoplasia). Si es particularmente intensa, la infección puede provocar "crisis aplásticas" o de "eritroblastopenia aguda". Pues bien, si la infección es suprimida en forma más o menos violenta, se suprime también la acción frenadora medular, lo que provoca la reanudación de la actividad de la serie roja a niveles más alto que lo normal. Puede haber en estas circunstancias gran hiperplasia eritroblástica y concomitante, crisis reticulocitarias. b) La observación de que enfermos de cirrosis hepática y con anemia con médula no megaloblástica, hacen crisis reticulocitarias después de una semana de haber suprimido el alcohol, y sin haber administrado factores de acción hematopoyética⁴⁸,

sugieren que este tipo de crisis reticulocitaria es similar al anteriormente descrito, pero al mismo tiempo hacen pensar en el posible papel que tenga el hígado, el cual puesto en mejores condiciones, es capaz de regular en mejor forma, los factores de maduración.

La evaluación de la acción terapéutica de determinados agentes de acción hematopoyética es, por consiguiente, particularmente difícil en este tipo de enfermos, por la existencia de infecciones, de crisis de eritroblastopenias, por los numerosos factores de alimentación que están en carencia y cuya exacta magnitud no se conoce, y por el daño celular inespecífico generalizado que ocasiona una desnutrición intensa, global y prolongada. La aparente respuesta a un agente determinado no indica que dicho factor es el único o siquiera el principal factor que entra en juego en determinado cuadro clínico o hematológico en este tipo de enfermos. Solamente indica que ha participado o contribuido a expresar un cambio en la compleja función de un sistema dado.

La patogenia de la anemia del síndrome pluricarencial es, por consiguiente, compleja. Es posible individualizar por el momento cuatro factores importantes: 1. Deficiencia en factores madurativos (Macrocitosis; maduración eritroblástica intermedia, granulopoyesis macrocelular). 2. Deficiencia en hierro (Anemia hipocroma, normo o/y microcítica). 3. Enfermedad hepática (Daño funcional, infiltración grasa); y 4. Insuficiencia medular por agentes infecciosos o tóxicos (Anemia adinámica, hipoplástica, por "crisis aplásticas", etc.).

Por todos estos motivos la morfología de la anemia del síndrome pluricarencial es variable: con predominio macrocítico, con predominio microcítico, normocroma o/y hipocroma. De las consideraciones expuestas se deduce también que las tentativas terapéuticas no pueden ser basadas en la acción de un determinado factor sino que deben dirigirse a corregir las alteraciones y deficiencias mencionados antes, teniendo como base un régimen alimenticio completo, que sigue siendo fundamental.

RESUMEN

1. Se estudian 24 casos de niños con síndrome pluricarencial desde el punto de vista hematológico.

2. Se detallan los aspectos morfológicos tanto de la sangre periférica como de la médula ósea. Coméntase la alta incidencia de macrocitos (sangre) y la presencia en la médula ósea de displasias madurativas, tanto en la serie roja como en la granulopoyesis (eritropoyesis macroblástica, intermedia, megaloblastos y granulopoyesis macrocelular), similares, aunque cuantitativa y cualitativamente de menor intensidad que las descritas en otras anemias nutricionales.

3. En el aspecto evolutivo se describen las alternativas de dos grupos de enfermos, cuya comparabilidad no fue posible por el desigual compromiso hepático (esteatosis) y hematológico.

4. En un grupo de 13 niños tratados con agente lipotrópico (lipocaico) destacó principalmente la evolución particular de 5 niños que hicieron un viraje de tipo morfológico de las alteraciones sanguíneas, ya que inicialmente macrocíticos-normocromos, hicieron posteriormente una anemia microcítico-hipocroma. En tres casos de este grupo existió crisis reticulocitaria, aparentemente espontánea, de cierta magnitud.

5. En el grupo tratado con vitamina B 12 (11 casos), hubo una alta incidencia de crisis reticulocitaria (9 casos) y alzas más evidentes en la cifra de hemoglobina.

6. Se comenta la existencia de crisis de eritroblastopenia aguda medular.

7. Se analiza la coexistencia de mayor alteración hepática (esteatosis) y mayor alteración madurativa medular.

8. Se establece la complejidad del problema, los múltiples mecanismos patogénicos que intervienen y se señalan algunas modalidades hematológicas de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—SCROGGIE, A. — Síndromes Carenciales en la Infancia. *Rev. Chilena de Ped.* 41:247, 1941.
 - 2.—SCROGGIE, A. — Síndromes Policarenciales en la Infancia. *Rev. Chilena de Ped.* 13:945, 1942.
- nos Nutritivos del Lactante. E. Universitaria, Santiago, 1945.

- 4.—SCROGGIE, A. — Trastornos Nutritivos Crónicos y su aspecto Médico-Social. Rev. Chilena de Ped. 19:1, 1948.
- 5.—ARIZTIA, A., ZENTENO, T., CORREA, O., ESCOBEDO, V., MUJICA, E., ROSS, G., AGUILERA, A., MOLINA, R., ALFARO, R., ERAZO, R. — Trastornos Nutritivos Crónicos en el Lactante. Rev. Chilena de Ped. 19:171, 1948.
- 6.—MENEGHELLO, J. — Desnutrición en el Lactante Mayor. Central de Publicaciones. Santiago, 1949.
- 7.—ZWELZER, W. W. and ODGEN, F. M. — Megaloblastic Anemia in Infancy; A Common Syndrome Responding Specifically to Folic Acid Therapy. Am. J. Dis. Child. 71:211, 1949.
- 8.—MAY C. D., NELSON, E. N., LOVE, C. V., SALMON, R. J. — Pathogenesis of Megaloblastic Anemia in Infancy. An Interrelationship between Pteroyl Glutamic Acid, and Ascorbic Acid. Am. J. Dis. Child. 80: 191, 1950.
- 9.—GELIN, G., ROUX, G., BOUGEOT, P. — Anémie Megaloblastique aigue chez une Enfant de 19 mois. Syndrome Biermerien ou Anémie Megaloblastique Nutritionnelle. Sang. Par. 24:5, 1953.
- 10.—ZWELZER, W., HUTAFF, L. and APT, L. — Relationship of Anemia and Scurvy. Am. J. Dis. Child. 77:128, 1949.
- 11.—WINTROBE, M. M. — Clinical Hematology. Lea y Febiger. Philadelphia, 1953.
- 12.—VARELA, M. E. — Hematología Clínica. El Ateneo, Buenos Aires, 1946.
- 13.—PONS, Pedro A. — Tratado de Patología y Clínica Médica. Salvat, Barcelona, 1956.
- 14.—GERBASI, M. — L'Anemia Perniciosiforme del Lactante. Acta paediatrica Helvetica. 4:299, 1950.
- 15.—WOODRUFF, A. W. — The Natural History of Anemia Associated with Protein Malnutrition. Brit. M. J. 49:25:1297, 1955.
- 16.—MENEGHELLO, J., ROSSELOT, J., VERA, M. y ESPINOZA, J. — Lipocalco en la esteatosis hepática de la Distrofia Pluricarenal. Por Publicarse.
- 17.—MENEGHELLO, J. y Col. — Lecciones de Pediatría. Ed. Universitaria, Santiago, 1955.
- 18.—EBERHARD, R., ETCHEVERRY, R., HILLE, A. — El Mielograma Normal en el Niño de Primera Infancia. Rev. Chilena de Ped. 17:439, 1946.
- 19.—GRUNEWALDT, O. — Recuento de Glóbulos Rojos, Blancos, Hb., Hematocritos y Vol. Corpusculares en el recién nacido, Lactante y Preescolares. Tesis de Prueba. Santiago, 1948.
- 20.—HEIMYER, L. and BEGEMANN, H. — Atlas der Klinischen Hematologie und Cytologie. Springer Verlag, Berlin, 1955.
- 21.—JONES, O. P. — Morphologic, Physiologic, Chemical and Biological Distinction of Megaloblasts. Arch. Path. 35:752, 1943.
- 22.—JONES, O. P. — Origin of Neutrophils in Pernicious Anemia. Arch. Int. Med. 60:1002, 1937.
- 23.—CAZAL, P. — Les Megaloblastoses Non Diermeriennes. Revue D'Hematologie. 4:41, 1949.
- 24.—PAULSON, M. y HARVEY, J. C. — Hematological Alterations After Total Gastrectomy. J. A. M. A. 156:1556, 1954.
- 25.—NORDENSON, N. C. — Studies on the Bone Marrow from Sternal Puncture. Stockholm. Bortzells, Esselte, 1935. Citado por Jones²².
- 26.—HENNOG, N. — Deutsche Med. Wchnschr. 39:1543, 1935. Citado por Jones²².
- 27.—WILSON, T. E. — M. J. Australia. 29:513, 1942. Citado por Jones²².
- 28.—SODEMAN, — Pathologic Physiology. W. B. Saunders. Philadelphia, 1956.
- 29.—CANTAROW, A. y CHEPARTZ, B. — Biochemistry. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1954.
- 30.—DAVIS, L. J. and BROWN, A. — The Eritropoietic Activity of Choline Chloride in Megaloblastic Anemias. Blood 2:407, 1947.
- 31.—MENEGHELLO, J. and NIEMEYER, H. — Liver Steatosis in Undernourished Chilean Children. Am. J. Dis. Child. 88:505, 1950.
- 32.—MENEGHELLO, J. y Col. — Por publicarse.
- 33.—MOVITT, E. R. — Megaloblastic Bone Marrow in Liver Diseases. Am. J. Med. 7:145, 1949. Blood. 5:468, 1950.
- 34.—WINTROBE, M. M. — The Relation of Diseases of Liver to Anemia. Arch. Int. Med. 57:289, 1936.
- 35.—WINTROBE, M. M. and SCHUMACKER, R. B. Jr. — Occurrence of Macrocytic Anemia in Association with Disorder of Liver. Bull. John Hopkins Hosp. 52:387, 1933. Citado por Wintrobe¹¹.
- 36.—HILL, J. N. and HAUSMAN, W. — Liver Deficiency Anemia in a Case of Acute Infective Hepatitis. Brit. M. J. 2:262, 1943.
- 37.—JANDL, J. H. — The Anemia of Liver Diseases: Observations on its Mechanism. J. Clin. Invest. 34:390, 1955.
- 38.—BULL, F. R., CAMPBELL, D. C., OWEN, Ch. A. Jr. — The Diagnosis and Treatment of Pernicious Anemia. The Med. Clin. of N. A. pp. 1605, 1956 (Julio).
- 39.—GASSER, D. und ADANK, W. — Akute Erythroblastopenie Mit Auftreten Abnormer Riesenzellen Erythroblasten im Knochenmark. Acta Paediatrica Helvetica. 5:37, 1955.
- 40.—HARGRAVES, M. M., MILLS, S. O. and HECK, F. J. — Aplastic Anemia Associated with Administration of Chloramphenicol. J. A. M. A. 149:1293, 1952.
- 41.—VOLINI, J. F., GREENSPAN, J., GONNER, J. A., FELSENFIELD, O. and SCHWARTZ, S. O. — Hematopoietic Changes During Administration of Chloramphenicol. J. A. M. A. 142:1335, 1950.
- 42.—CLAUDON, D. B. and HOLBROOK, A. A. — Fatal Aplastic Anemia Associated with Chloramphenicol Therapy. J. A. M. A. 149:912, 1952.
- 43.—SAMADEL, J. E. — Chloramphenicol in Treatment of Infectious Diseases. Am. J. Med. 1:671, 1949.
- 44.—LARSEN, C. — The Pathogenesis of Macrocyte. Pág. 25. Proceedings of the Third International Congress of the Int. Society of Hematology. Grune and Stratton, New York, 1951.
- 45.—JONES, P. N., WEINSTEIN, M. E., ETTINGER, R. H., CAPPS, R. B. — Decreased Red Cell Survival Associated with Liver Disease. Arch. Int. Med. 95: 93, 1955.
- 46.—EBERHARD, R. y VILDOSOLA, J. — Anemia megaloblastica infantil. Por publicarse.
- 47.—KHO LIEN-KEN. — Erythroblastopenia with Giant Pro-Erythroblast in Kwashiorkor. Blood 12:171, 1957.
- 48.—JANDL, J. H. — Anemia of Liver Disease: Observations on its Mechanism. J. Clin. Invest. 34:390, 1955.