

ANEMIA MEGALOBLASTICA DE LA INFANCIA

Drs. EDUARDO CASSORLA, GERMAN DUCACH y NELLY AVODOVSKY

Departamentos de Pediatría y Hematología. Hospital "San Juan de Dios", Santiago.

Desde hace alrededor de 10 años el problema de la anemia megaloblástica del lactante se ha reactualizado, en razón de una serie de contribuciones en el terreno de la bioquímica, nutrición, medicina experimental, cultivo de tejidos y otras disciplinas, aportes que en conjunto se han traducido en una mejor comprensión del problema, al mismo tiempo que han puesto de relieve la creciente complejidad de los diversos factores que se suman o asocian en la etiopatogenia de este tipo de anemia de la infancia.

Actualmente se pueden precisar las características clínicas y hematológicas de este cuadro. Por otra parte, su etiología y patogenia se han asociado parcialmente, como resultado del mejor conocimiento de la acción del ácido fólico, vitamina B₁₂, ácido ascórbico y factor citrovorum en la determinación de los diversos tipos de anemia megaloblástica.

Morfogénesis y fisiopatología.

Para una mejor ubicación y comprensión de la anemia megaloblástica de la infancia es necesario revisar los aspectos morfológicos de los elementos sanguíneos y medulares de este cuadro, ya que sus límites y reconocimiento descansan fundamentalmente en el diagnóstico citológico.

Así tendríamos que la anemia megaloblástica sería la traducción morfológica de una perturbación de la síntesis del ácido nucleico, que se expresaría en una alteración de grado variable de la hemopoyesis en su totalidad.

En condiciones normales la eritropoyesis es normoblástica. A partir de la célula del mesénquima se produce la hematopoyesis del glóbulo rojo pasando por las siguientes etapas:

Proeritroblasto, célula de 12 a 15 micrones, con protoplasma basófilo, núcleo con cromatina joven y con nucléolos; normoblasto basófilo, policromático y ortocromático, que son células de 7 a 12 micrones, en las cuales la basofilia proto-

plasmática, a medida que se va absorbiendo el fierro, va cambiando primero a policromática y después a ortocromática. En esta etapa el núcleo se hace picnótico y se pierde, quedando un elemento que aun conserva restos de la basofilia primitiva y que es el reticulocito que posteriormente se transforma en el glóbulo rojo maduro.

En condiciones patológicas, cuando se producen las ya mencionadas alteraciones de la síntesis del ácido nucleico, la eritropoyesis se perturba y es reemplazada por un tipo de células que si bien tienen aspectos morfológicos parecidos a los normoblásticos, al madurar dan origen a un glóbulo rojo anormal denominado megalocito.

Las etapas de esta maduración alterada son las siguientes: De la célula del mesénquima deriva el promegaloblasto (equivalente al proeritroblasto), que es una célula de 20 a 30 micrones de tamaño, con el protoplasma abundante y muy basófilo, con el núcleo redondo o lobulado, cuya cromatina está dispuesta en una red muy fina, con varios nucléolos en su interior. Las etapas siguientes, que llevan a la formación del megalocito, son el megaloblasto basófilo, policromático y ortocromático, cuyos nucléolos presentan con frecuencia cariorrexis. Zuelzer sostiene que además de estas dos series, que en cierto modo representan los extremos: normal por un lado y profundamente alterado por otro, existiría una serie intermedia que podríamos denominar macronormoblástica, en la cual la alteración en la síntesis del ácido nucleico lleva a la formación de una célula de tamaño intermedio entre el megaloblasto y el normoblasto.

Paralelamente a esta alteración de la serie roja se observa cambios en los precursores de los granulocitos, que se objetivan en la aparición de mielocitos y metamielocitos gigantes, caracterizados por un aumento del tamaño celular y un núcleo gigante y lobulado. Estas alteraciones serían, según Zuelzer y col., patogno-

mónicas, ya que en miles de mielogramas practicados por estos autores en lactantes y niños, se observaron únicamente en casos de anemias megaloblásticas. Las alteraciones de los granulocitos son fácilmente reconocibles ya que las deformaciones del núcleo son más fáciles de visualizar que los cambios en las finas estructuras cromatínicas de los elementos rojos y permiten así sospechar la existencia de una anemia megaloblástica en sus primeras etapas.

En la serie megacariocítica se observan cambios semejantes a los que se presentan en las otras series en el sentido de que también los megacariocitos aparecen de mayor tamaño que el normal.

Con estos antecedentes parece justa la posición de Naegeli, que interpreta la anemia megaloblástica de la infancia como una afección de la médula ósea en su totalidad.

La hematopoyesis normal se efectúa a través del mecanismo de acción enzimática de algunos factores conocidos: vitamina B₁₂, ácido pteroil-glutámico, factor citrovorum, ácido ascórbico y de otros elementos cuya significación no es clara en el momento actual.

Acido fólico. Se le encuentra en forma de conjugados en algunos alimentos, especialmente hígado, levadura y espinacas. Administrados terapéuticamente produce reticulocitosis, aumento del número de glóbulos rojos y corrección de la megaloblastosis en prácticamente todos los tipos de anemia megaloblástica. Sería una de las sustancias que necesita la médula

ósea para una función normal en las últimas etapas de la maduración. Su mecanismo de acción no es bien claro y se cree que estaría relacionado con la transformación química de otras sustancias tales como el Uracilo en Timina.

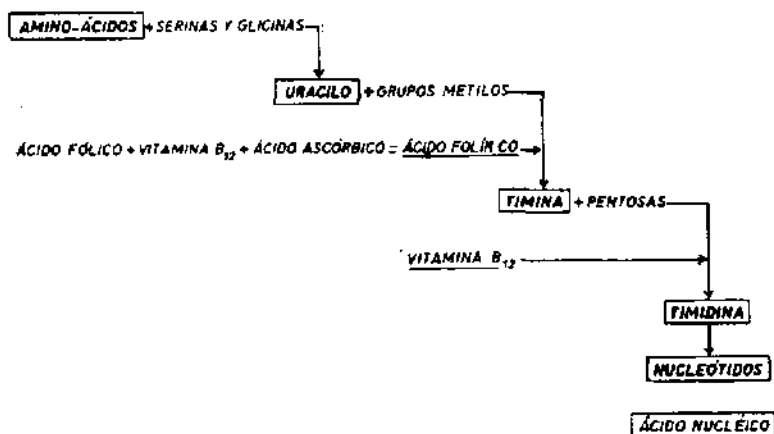
Factor Citrovorum o ácido folínico: se le considera como la forma metabólicamente activa del ácido fólico, del que se supone que deriva. Actualmente se ha logrado sintetizarlo. Los efectos hematológicos son idénticos a los provocados por el ácido fólico. La conversión de ácido fólico en factor citrovorum o ácido folínico es fuertemente estimulada por el ácido ascórbico y la vitamina B₁₂.

Vitamina B₁₂ actúa enzimáticamente en la transformación de timina y de ácido fólico en ácido folínico. En contraste con el ácido fólico no es terapéuticamente activa en todos los tipos de anemia megaloblástica. Sólo ocasionalmente provoca respuestas satisfactorias en la anemia del Sprue y anemia megaloblástica de la infancia, pero es específica en el tratamiento de la anemia perniciosa. (Cuadro N° 1).

Tanto el ácido fólico como la vitamina B₁₂ se encuentran ampliamente distribuidas en las dietas corrientes, pero su concentración es baja en las leches (cabra), hecho que es de fundamental importancia en el lactante, que depende de ella en los primeros meses como única fuente de aporte de estos elementos.

Ambas sustancias, ácido fólico y vitamina B₁₂, son sintetizadas por la flora bacteriana del tracto intestinal; por otra

Cuadro I



parte existen bacterias que pueden destruir o consumir vitamina B₁₂ o ácido fólico, lo que explicaría la acción favorable de ciertos antibióticos sobre la anemia megaloblástica, al suprimir el crecimiento de la flora expoliativa de estos elementos. De ahí la difícil interpretación de la acción compleja de las bacterias intestinales en la patogenia de la anemia megaloblástica de la infancia, aún más, si se tiene presente su frecuente asociación con las diarreas en el niño.

De este breve análisis fluye que la aparición de la anemia megaloblástica depende de diversos factores, que eventualmente pueden asociarse y que serían:

1. Aporte insuficiente de los elementos arriba mencionados como resultado de dietas inadecuadas, tan frecuentes en nuestro medio.

2. Mal aprovechamiento de estas sustancias, especialmente por defectos de absorción, como ocurre en los casos de diarreas prolongadas.

3. Alteración de la flora microbiana por administración de antibióticos de espectro amplio.

4. Mayores requerimientos de estas sustancias en los casos de infecciones agudas por un aumento del metabolismo.

En resumen, de la revisión de la literatura se puede concluir que tanto la vitamina B₁₂ como el ácido fólico y el ácido folínico juegan un papel importante en la síntesis del ácido nucleico y que el déficit de cualquiera de estas sustancias produce un resultado análogo al perturbar la cadena metabólica de la maduración del eritrocito a distintos niveles.

Existen aún lagunas en el conocimiento del mecanismo bioquímico de la síntesis del ácido nucleico, que no permiten una interpretación satisfactoria y una clasificación patogénica precisa de los diversos tipos de anemia megaloblástica.

Cuadro clínico y hematológico.

Las manifestaciones clínicas dependen de la intensidad y duración de las carencias y de la naturaleza de los factores que las desencadenan.

La distribución por edad demuestra una mayor frecuencia entre los 8 y los 14 meses, pero se han descrito casos en lactantes de 6 semanas hasta 18 meses. La edad se considera un factor predispo-

nente en razón de la mayor frecuencia de las carencias en este grupo.

Existe a menudo el antecedente de una infección precedente de duración variable. Es interesante anotar que Zuelzer ha observado anemia megaloblástica en asociación con varicela, histoplasmosis, hepatitis, enfermedad de Letterer Siwe, etc., objetivando así la importancia de los mecanismos inespecíficos que pueden condicionar una alteración de la hematopoyesis.

Los vómitos y la diarrea se anotan con frecuencia en la anamnesis de estos casos.

La historia dietética muestra alimentación a base de leche exclusiva, sin agregado de fruta, verduras, carne o ácido ascórbico, o restricciones dietéticas considerables por diarreas severas y prolongadas. En otro grupo de casos la alimentación era a base de mamaderas de leche de cabra.

El cuadro clínico es de comienzo gradual, con palidez que se acentúa progresivamente, pérdida del apetito, irritabilidad y detención de la curva ponderal. En algunos casos se presentan manifestaciones hemorrágicas y excepcionalmente alteraciones neurológicas; entre estas últimas, signos de compromiso extrapiramidal como parkinsonismo, diskinesias e hipertonía muscular.

El examen físico demuestra palidez de piel y mucosas, con tinte amarillento de la piel. Ocasionalmente se observan petequias. Habitualmente se aprecia hepatomegalia y sólo en ocasiones esplenomegalia. En las formas graves, como ocurre en otras anemias, se auscultan soplos cardíacos anémicos.

En cuanto a los exámenes de laboratorio, además de las alteraciones del hemograma y mielograma descritos, demuestran con frecuencia aquilia gástrica, que desaparece con la corrección de la anemia y cifras de proteinemia por debajo de los valores normales.

Trastornos Hematológicos.

Las alteraciones que a continuación se describen se refieren al examen de ingreso.

1. *Glóbulos rojos.* En todos los casos se encontró anemia de intensidad variable, con macrocitosis y megalocitosis. En algunos casos se encontraron normoblas-

CUADRO II

CARACTERÍSTICAS HEMATOLÓGICAS DE 10 CASOS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

CASO N°	GLOB. ROJOS	H.B.	V. GLOB.	HEMA-TOCRITOS	V.C.M.	MEGA-LOCITOS	MACRO-CITOS	NORMO-BLASTOS	MEGA-LOBLASTOS	LEUCO-CITOS	NEUTRO-FILOS	LINFO-CITOS	HIPER-SEG.N.	PLAQUE-TAS
1	2,7	9,46	1,1	27	97	+	++	3%	-	13.2	73	19	-	N
2	3,1	8,60	0,89	29	93	+	+++	-	-	74	73	25		D.
3	2,6	9,46	1,15			+	++	-	2%	15.6	47	45	+	A.
4	2,9	10,3	1,13	38	97	+	++	5%	-	7	55	38	-	N.
5	1,9	7	1,18	18	95	++	+++	-	-	11	28	60	+	D.
6	2,9	9,46	1,04	28	97	++	++	1%	-	6.6	39	52	-	N.
7	2,4	8,75	1,16	24	100	+++	+++	7%	-	49	58	35	-	N.
8	1,8	6,5	1,16	18	100	++	++	21%	10%	19.1	43	49	+	D.
9	2,2	7,5	1,09	22	100	+	+++	-	-	3.3	26	63	+	D.
10	1,5	5,5	1,17	15	100	+	++	-	ESC.	13.4	67	28	-	N.

tos y megaloblastos. En la totalidad de los casos la anemia se corrigió totalmente con el tratamiento. El detalle de las alteraciones puede verse en el cuadro N° 2.

Las cifras de glóbulos rojos oscilaron entre:

1 a 1,9 millones	3 casos
2 a 2,9 millones	6 casos
3 a 3,9 millones	1 caso

Los valores de hemoglobina oscilaron menos de 6 grs (38%) 1 caso
entre 6 y 7 grs (38 a 50%) 3 casos
entre 8 y 9,9 grs (50 a 64%) 5 casos
más de 10 grs (66%) 1 caso

El volumen globular medio estuvo aumentado entre 93 y 100 micrones en los 9 casos en que se practicó el hematocrito.

El valor globular fué superior a 1 en 9 casos e inferior a 1 en un caso.

En cuanto a las alteraciones morfológicas de los glóbulos rojos se encontró macrocitosis mediana e intensa en todos los casos, presencia de megalocitos en los 10 casos, presencia de microsferocitos en

2 casos y existencia de cuerpos de Jolly y anillos de Cabot en 1 caso. La presencia de megaloblastos en la sangre periférica se encontró en 3 casos y de normoblastos en 5.

2. *Glóbulos blancos.* El recuento mostró cifras normales en 3 casos, leucopenia en 1 caso y leucocitosis entre 11.000 y 19.000 leucocitos por mm³ en 6 casos.

Se encontró neutrofilia en 3 casos, linfocitosis en 4, desviación a la izquierda en 4 y presencia de mielocitos y juveniles en 5 casos, la mayor parte en muy pequeña cantidad (1 a 3%), pero en un caso muy marcado (mielocitos 6%, juveniles 8%).

La existencia de neutrófilos hipersegmentados (pleocariocitosis) se encontró en 4 oportunidades.

3. *Plaquetas.* El recuento de plaquetas mostró cifras normales en 6 casos y disminuidas en 4 casos. Dos de estos casos con plaquetas disminuidas presentaron fenómenos hemorrágicos.

4. *El Mielograma* se efectuó en todos los casos por punción del mango del esternón.

Entre las alteraciones cabe destacar las siguientes:

a) presencia de megaloblastos en todos los casos. Su proporción osciló entre 5 y 46%.

b) los normoblastos estuvieron correspondientemente disminuídos en 8 casos y normales en 2.

c) la proporción de megacariocitos apreciada por simple inspección panorámica del frotis de médula ósea, mostró una disminución o ausencia de ellos en 5 casos y una proporción normal en los 5 restantes. El aspecto morfológico de los megacariocitos fué normal.

d) finalmente, en lo que a alteraciones de la serie granulocítica se refiere, se encontró un trastorno de la maduración consistente en un aumento de las células más inmaduras (mielocitos y juveniles neutrófilos), con disminución de las más maduras (baciliformes y segmentados neutrófilos) en 7 casos, normal en 2 casos y sólo disminuías las células más maduras, permaneciendo normales las inmaduras en un caso.

El trastorno más notorio de la serie granulocítica fué la presencia de elementos de tamaño mayor que el normal, que en ocasiones llega a ser 2 a 3 veces el tamaño normal. Esta alteración se encontró presente en 8 casos, y se ve en forma más característica en los mielocitos y juveniles neutrófilos. En los granulocitos neutrófilos, además del aumento de tamaño, se observa una hipersegmentación del núcleo.

Estas alteraciones indican que la carencia vitamínica no sólo se manifiesta en la serie roja, sino que también en la serie blanca y, según algunos autores, a la megacariocítica en el sentido de un aumento de tamaño.

COMENTARIO

Con el objeto de contribuir al mejor conocimiento de la anemia megaloblástica de la infancia en nuestro país se han revisado las observaciones de 10 lactantes, que ingresaron al Hospital San Juan de Dios entre los años 1954 y 1957 por distintos cuadros patológicos, y en el curso de cuya evolución se encontró una anemia megaloblástica que fué confirmada en todos ellos por la presencia de una hiperplasia megaloblástica de la médula

ósea. Esto demuestra que la anemia megaloblástica no es una afección tan rara en Chile como hasta ahora se ha supuesto y no nos cabe duda que si esta enfermedad se buscara intensivamente, su frecuencia sería aun mayor.

Las edades de los niños estudiados oscilaron entre 2 y 30 meses, lo que está de acuerdo, en términos generales, con lo demostrado en otras publicaciones.

La distribución por sexo en nuestra casuística muestra una franca preponderancia por el sexo masculino; sin embargo, creemos que este hecho no tiene valor debido al número reducido de enfermos estudiados.

El antecedente de distrofia de grado variable y de enfermedades infecciosas se presentó en 10 casos. Por otra parte, la historia dietética reveló una alimentación deficiente en 9 de los 10 casos.

Es interesante anotar que según algunos autores, Jean Bernard y Zuelzer esta enfermedad se observaría en niños sometidos a 2 tipos extremos de alimentación, vale decir, dietas muy carenciadas o, como ocurre en Estados Unidos y algunas regiones de Europa, dietas satisfactorias pero a base de alimentos industrializados. (Cuadro N° 3).

En ninguno de nuestros casos existe el antecedente de alimentación a base de leche de cabra, que ha sido señalado en la literatura como un factor determinante de aparición de esta enfermedad, lo que a nuestro juicio se explicaría porque esta forma de alimentación es excepcional en el medio al que estos niños pertenecen.

Entre los signos clínicos destacamos la presencia de palidez, hepatomegalia, esplenomegalia y, en algunos casos, manifestaciones purpúricas de la piel (cuadro N° 4).

De los datos proporcionados por el laboratorio cabe destacar que todos los casos estudiados presentaron una anemia que oscilaba entre 1½ y 3 millones de glóbulos rojos, macrocítica y megalocítica en todos ellos y con otros signos regenerativos como la presencia de normo y megaloblastos.

En lo que se refiere a la serie blanca, la mitad de los casos tuvo leucocitosis, que osciló entre 11 y 19.000 leucocitos por mm³, con neutrofilia en todos ellos y linfocitosis en algunos. En 4 casos se

CUADRO III

ALGUNOS ANTECEDENTES Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO DE 10 NIÑOS CON ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Nº OBSERVACIÓN	EDAD	SEXO	% PESO IDEAL	ALIMENTACIÓN	APORTE VIT. C	ANTIBIOTERAPIA PREVIA	DIAGNÓSTICO DE INGRESO
116953	4 m	♂	52	MUY INSUFICIENTE	OCASIONAL		DISPEPSIA
46808	30 m.	♂	61	MUY INSUFICIENTE	OCASIONAL		DISPEPSIA
143427	3 m	♀	66	MUY INSUFICIENTE	0		DISPEPSIA
133305	3 m	♂	52	MUY INSUFICIENTE	0		INFECCIÓN CUTÁNEA
146209	5 m	♂	88	SATISFACTORIA	0		DISPEPSIA
65508	2½ m.	♂	64	MUY INSUFICIENTE	0		DISPEPSIA BRONCONEUMONIA
122579	2 m	♂	69	INSUFICIENTE	0	ESTREPTOMICINA 2 Días	TOXICOSIS - OTITIS
157759	7 m	♂	60	MUY INSUFICIENTE	0		VARICELA-DISPEPSIA OTITIS-BRONCONEUM.
50505	8 m	♂	67	INSUFICIENTE	0	CLORAMFENICOL 5 Días	DISPEPSIA
0492	12 m	♂	75	MUY INSUFICIENTE	0	ESTREPTOMICINA 7 Días	RINOFARINGITIS

encontró hipersegmentación de los neutrófilos.

En cuanto a las plaquetas, estaban disminuidas en 4 casos.

Con respecto a las alteraciones del mielograma, se encontró una hiperplasia megaloblástica discreta o marcada en todos los casos; existía una hiperplasia mieloides en 2 casos, en relación con infecciones graves; los elementos de la serie megacariocítica estuvieron disminuidos en 4 observaciones (cuadro Nº 5).

No se practicaron mielogramas seriados para ver la transformación de la hiperplasia megaloblástica en normoblástica,

pero no hay duda que ella ocurrió ya que todos los niños salieron del Hospital con un hemograma normal, tanto en lo que se refiere al número de glóbulos rojos como a la desaparición de la macro y megalocitosis.

TRATAMIENTO

Como este estudio se hizo a partir de fichas no confeccionadas previamente y las condiciones nutritivas y generales de estos niños eran muy precarias, nos vimos precisados a emplear como recurso terapéutico de urgencia la transfusión de sangre, lo que no nos dió la oportunidad de practicar el tratamiento a base de ácido fólico y vitamina C, que constituye el tratamiento de elección de este tipo de anemia. Es así como al revisar estas observaciones se encuentran diversas combinaciones terapéuticas, que enumeramos a continuación:

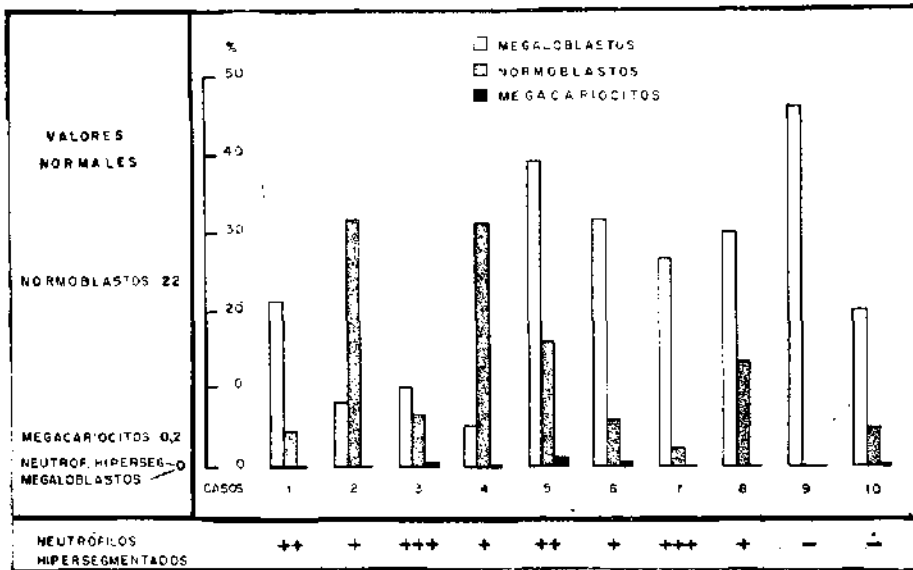
1. Transfusiones de sangre asociadas a vitamina C, en 1 caso.
2. Transfusiones, ácido ascórbico, ácido fólico y vitamina B₁₂, en 8 casos.
3. Acido ascórbico, B₁₂ y ácido fólico, sin transfusiones, en 1 caso.

CUADRO IV

SEÑALES FÍSICAS MÁS FRECUENTES EN EL EXAMEN DE INGRESO DE 10 NIÑOS CON ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

PALIDEZ	10	<input type="text"/>
HEPATOMEGALIA	7	<input type="text"/>
ESPLENOMEGALIA	4	<input type="text"/>
SIÑALES HEMORRÁGICAS	3	<input type="text"/>

CUADRO V
RESUMEN DEL MIELOGRAMA AL INGRESO DE 10 CASOS DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA



Del empleo de estas asociaciones se puede deducir que esta anemia es susceptible de ser corregida por diversas terapéuticas y que la transfusión sanguínea por sí sola sería capaz de mejorarla, hecho que por lo demás ha sido confirmado en el adulto, en casos de anemia perniciosa que remitieron con sólo transfusión sanguínea, sin la administración de la vitamina B₁₂.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. Se analizan 10 casos de anemia megaloblástica de la infancia, que se presentaron en niños de 2 a 30 meses de edad, con una marcada preferencia por el sexo masculino (9 de 10).

2. Se señala que esta afección no es excepcional en nuestro medio, lo que guardaría relación con las dietas insuficientes tan frecuentes en nuestros niños.

3. Se revisan brevemente los mecanismos etiopatogénicos de esta enfermedad, considerando la acción del ácido fólico, vitamina B₁₂ y ácido ascórbico.

4. Se analizan los aspectos hematológicos, clínicos y medulares.

5. Se describen las diversas terapéuticas empleadas en este grupo de enfermos y se destaca el valor de la transfu-

sión sanguínea, ácido fólico, vitamina B₁₂ y ácido ascórbico.

6. Se concluye que el pronóstico de la enfermedad es bueno ya que todos los niños se recuperaron.

SUMMARY

MEGALOBlastic ANEMIA OF INFANCE

Cases of megaloblastic anemia in childhood, which appeared in children between 2 and 30 months old, with frank predilection for males (9 out of 10 cases) are analyzed.

It is pointed out that this affection is not exceptional in our medium, what would be in relation to insufficient diet so common in our children.

Etiological mechanisms of the disease are briefly revised, considering the action of folic acid, B₁₂ Vitamin and ascorbic acid.

Hemathologic, clinic and medullar aspects are analyzed.

The various therapeutics used in this group of diseased are described, pointing out the value of blood transfusion, folic acid, B₁₂ Vitamin and ascorbic acid.

It is concluded that the prognosis of the disease is good, since all the children recovered.

ZUSAMMENFASSUNG

MEGALOBLASTISCHE ANAEMIE IM
KINDESALTER

Die Fälle von megaloblastischer Anämie im Kindesalter, die bei Kindern im Alter von 2 bis 30 Monaten mit deutlicher Bevorzugung des männlichen Geschlechts (9 unter 10 Fällen) auftraten, werden näher untersucht.

Es wird festgestellt, dass diese Affektion in unserem Milieu nichts Aussergewöhnliches ist, was mit der bei unseren Kindern sonst häufigen mangelhaften Ernährung in Beziehung steht.

Es wird ein kurzer Ueberblick über die ursächlichen Mechanismen dieser Krankheit gegeben, wobei die Wirkung der Folsäure, des Vitamins B12 und der Ascorbinsäure in Betracht gezogen werden.

Die Fälle werden unter den Gesichtspunkten der haematologischen, klinischen und Knochenmarks-Befunde analysiert.

Die verschiedenen bei dieser Gruppe von Kranken angewandten Behandlungsverfahren werden beschrieben, und der Wert der Bluttransfusionen, der Folsäure,

des Vitamins B12 und der Ascorbinsäure wird hervorgehoben.

Da alle Kinder gesund wurden, wird der Schluss gezogen, dass die Prognose der Krankheit günstig ist.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—BACHMAN, A. L. — Macrocytic hyperchromic anemia in early infancy. *Am. J. Dis. Child.* 52:633, 1936.
- 2.—BASS, M. H. — Deficiency anemia in infants. *Am. J. Dis. Child.* 67:341, 1944.
- 3.—BERMAN, L.; JACOBSON, S. D. and VONDER HELDE, E. C. — Observations on response of macrocytic anemias to folic acid therapy. *Am. J. Clin. Path.* 16:550, 1946.
- 4.—CALLENDER, S. T. and LAJETA, L. G. — The effect of citrovorum (folic acid) on megaloblasts in vitro. *J. Clin. Path.* 4:204, 1951.
- 5.—CASTLE, W. B. et al. — Vitamin B12 and folic acid in infant nutrition. *J.A.M.A.* 146:1028, 1951.
- 6.—FOY, H. KONDL, A. and HARGREAVES, A. — Response of megaloblastic macrocytic anemia to penicillin. *Brit. Med. J.* 1:380, 1951.
- 7.—GIVDWOOD, R. H. — The interrelationships of factor that influence the megaloblastic anemias. *Blood.* 7:77, 1952.
- 8.—JUKES, T. H. and STOKSTAD, E. L. — Pteroylglutamic acid and related compounds. *Physiology Rev.* 28:51, 1948.
- 9.—LAUNAY, C. and BERNARD, J. — Anémie Mégaloblastique grave du nourrisson aut lait de chèvre échec de la vitamine B12 guérison par l'acide folique. *Presse Med.* 58:372, 1950.
- 10.—NEAGEL, O. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin, Julius Springer, 1931.
- 11.—ZUELLER, W. WOLFF. — *Advances in Pediatrics.* Vol. VI 243-300, 1953.

*
* *
*