

## ANEMIAS APLASTICAS EN NIÑOS Y LACTANTES

Drs. PROSPERO ARRIAGADA y BERNARDO BANCALARI

Hospital Clínico de Concepción. Sección Pediatría\*.

Jefe: Prof. Dr. Raúl Ortega A.

Se define como anemia un estado en el cual la sangre circulante tiene valores de glóbulos rojos o hemoglobina por debajo de los normales<sup>11</sup>. Dentro de esta perturbación hematológica, la más frecuente en los niños, constituye la anemia aplástica un problema de escasa presentación. Ya lo revela el hecho de su rareza, el que sólo haya dos publicaciones en nuestra literatura pediátrica nacional<sup>8,9</sup>, referentes a casos aislados, una del Dr. Fidel Urrutia y la otra de los Drs. Garcés y Costa. Al abordar este capítulo de la hematología, es nuestro propósito procurar esclarecer conceptos y al mismo tiempo puntualizar la apropiada ubicación de este tipo de anemias dentro del grupo general de las anemias infantiles.

Fué Ehrlich quien describió este cuadro por primera vez el año 1888 y le llamó anemia aplástica. Frank en 1915 hace referencia a ella como aleuquia hemorrágica. Rroads y Miller la llaman anemia refractaria al comprobar el fracaso de los

tratamientos con extracto hepático. Posteriormente se cita con diversos nombres: anemia arregenerativa, panmieloptosis, anemia hipoplástica y anemia parálitica tóxica. Y del mismo modo como se ha variado en las designaciones del cuadro, las interpretaciones de su patogenia, la delimitación del concepto, los factores etiológicos conocidos y los ensayos terapéuticos han cambiado en el curso de los años al sumarse otras observaciones y de acuerdo con los nuevos conocimientos de la función hematopoyética y las recientes adquisiciones en el campo de la terapéutica. A pesar de ello, el grupo de anemias aplásticas aún presenta enormes vacíos en su interpretación y el pronóstico sigue siendo igualmente infausto para una variedad bien definida, que es el de las anemias aplásticas idiopáticas.

En su sentido más corriente se emplea el término de anemia aplástica para designar un estado agudo o crónico resultante de una marcada disminución de los elementos sanguíneos formados en la médula ósea. Los tres principales síntomas de la enfermedad son la anemia grave por in-

\* Presentado a la Soc. de Pediatría de Concepción, en sesión del 17-VIII-54.

tensa disminución de los glóbulos rojos; las lesiones secundarias necrotizantes bucofaringeas y de otras mucosas, asociadas a la leucopenia; y el grave estado hemorrágico por acentuada disminución de las plaquetas sanguíneas. La médula ósea puede hallarse completamente acelular, aplástica, insuficiente histológicamente de tejido medular; o en otros casos el tejido medular es normal, pero funcionalmente inactivo<sup>5,7,10</sup>, con cuadro periférico similar a los encontrados en la aplasia medular anatómica, estado que se ha designado como bloqueo medular; o aún, en otros casos, la médula se presenta hiperplástica. Es interesante que en el mismo paciente puedan hallarse en diversas regiones médula con diferentes grados de alteración<sup>10</sup>.

En un concepto más amplio, Smith<sup>1</sup> abarca estados hipoplásticos y aplásticos, con el carácter común de presentar una deficiente formación de elementos sanguíneos y resistencia a toda terapéutica antianémica, excepto las transfusiones. El grupo, muy heterogéneo, comprende entidades bien definidas y un grupo más amplio de estados hipoplásticos que revelan grados diversos de supresión hematopoyética. Estas anemias son habitualmente normocrómicas y normocíticas, sin signos de destrucción sanguínea (hemólisis) ni tampoco de regeneración y en la mayor parte de los casos hay ausencia de esplenomegalia, hepatomegalia y aumento de los ganglios.

Dentro del campo de las anemias en general, Fallon<sup>4</sup> las ubica en uno de los seis tipos de su clasificación, con un criterio basado en la morfología de los elementos periféricos sanguíneos. Wintrobe<sup>5</sup> les da un lugar entre las anemias caracterizadas principalmente por falta de formación sanguínea, al lado de la anemia simple crónica (asociada con la mayoría de las infecciones) y la anemia mieloptica (por reemplazo del tejido medular óseo).

Múltiples intentos de clasificación de las anemias aplásticas en su sentido más amplio, revelan las dificultades con que se ha tropezado al pretender sistematizar entidades tan diversas. Abt<sup>2</sup> distingue siete formas de anemia aplástica, algunas de las cuales no corresponden exactamente al concepto que más tarde se ha sostenido de esta afección. 1) La anemia aplástica primaria idiopática, de causa desconocida

y de rara presentación en la infancia. 2) La anemia aplástica sintomática o secundaria de causa conocida, por agentes tóxicos exógenos o endógenos, deficiencias nutritivas graves, desplazamiento medular de diversas causas. 3) La anemia hipoplástica congénita, presente desde el nacimiento, por disminución de la producción de glóbulos rojos, sin compromiso de células blancas y plaquetas. Descrita por primera vez por Finkelstein, después por Jcsephs, Diamond y Blackfan. 4) Anemia constitucional infantil, tipo Fanconi. Se presenta con carácter familiar y va asociada a varias anomalías congénitas (microcefalia, criptorquidia, ptosis de los párpados, anomalías del esqueleto de antebrazos y manos). La perturbación sanguínea puede aparecer precoz o tardíamente en la infancia, con palidez, diatesis hemorrágicas, anemia de hematies normocíticos y normocromicos, leucopenia, trombopenia y médula hipoplástica o aplástica. 5) Anemia familiar hipoplástica de la niñez. Descrita por Estren y Dameshek en 1947, también con carácter familiar, no asociada a otras anomalías, muy semejante a la anemia de Fanconi, con aplasia medular y pancitopenia. 6) Anemia refractaria, término introducido por Rhoads en 1938. Relaciona el cuadro sanguíneo de la anemia aplástica con la histología medular y establece cinco variedades diversas según este criterio. 7) Panhematopenia primaria esplénica. El cuadro sanguíneo es similar al de las anemias aplásticas del primer grupo, con médula ósea hiperplástica. Se debe a una alteración de la función esplénica que inhibiría la función medular. Veremos más tarde que Smith elimina este tipo de su clasificación por estimar que es el bazo más bien que la médula el que está implicado predominantemente en la patogénesis del cuadro sanguíneo.

Fallon<sup>4</sup> rechaza la existencia de anemias aplásticas esenciales. Agrega que todas las anemias aplásticas son el resultado de algún daño tóxico de la médula o de un fenómeno de agotamiento. La anemia aplástica sería una condición relativa que depende de la intensidad del compromiso medular. La forma desarrollada tiene curso progresivo y puede ser aguda o crónica. Pero existen tipos con ligera depresión medular, que es propio incluirlos en esta categoría, pues aunque no estrictamente aplásticos, tienen dicha tendencia

y pueden, para ser diferenciados, llamarse anemias hipoplásticas.

Wintrobe<sup>5</sup> distingue simplemente anemias aplásticas idiopáticas y secundarias. Manifiesta que en base a los hallazgos medulares se ha sugerido llamarlas aplásticas y pseudoaplásticas, estas últimas con médulas celulares o hiperplásticas. Otros casos, con alguna evidencia de regeneración de la sangre y médula, podrían ser llamados hipocitemia progresiva. Es la única referencia en nuestra amplia revisión en que se considera al estado medular para la designación del cuadro, ya que es en el cuadro periférico sanguíneo y en la clínica en lo que se basa la mayoría de los investigadores para sus clasificaciones, haciendo sólo alcances de tipo descriptivo de la condición medular.

En la más reciente y completa revisión del tema sobre anemias hipoplásticas y aplásticas, Smith<sup>1</sup>, con 94 citas, clasifica estas anemias en tres categorías generales. A pesar de que puede acontecer cierta sobreposición en algunos aspectos, los miembros de cada grupo presentan caracteres bien definidos que permiten su interpretación patogénica.

I. Anemias con disminución exclusiva de los glóbulos rojos (anemia crónica congénita arregenerativa). Se trata del mismo tipo que hemos descrito con el nombre de anemia hipoplástica congénita en la clasificación de Abt<sup>2,6</sup>. Smith manifiesta, completando la descripción, que se trata de una variedad normocrómica y normocítica, sin signos de hemolisis; la médula es típica, con aislados normoblastos u otros progenitores de los glóbulos rojos, sin alteraciones cuantitativas de los restantes elementos medulares. Plantea la hipótesis de que su aparición se relacionaría con factores genéticos o ambientales que afectarían al tejido hematopoyético en el período embrionario. Su curso es prolongado y cabe sólo como terapéutica las transfusiones sanguíneas.

II. Anemias hipoplásticas. Comprende cuadros caracterizados por alteración de la formación de glóbulos rojos, asociada a diversos grados de compromiso de los granulocitos y plaquetas. El grupo se subdivide en formas subagudas y transitorias y formas crónicas.

A. En las formas subagudas y transitorias, describe lo que llama el síndrome de anemia no hemolítica del recién nacido, con acentuado descenso de los glóbu-

los rojos y hemoglobina al nacimiento o en las primeras semanas de vida; es normocrómica, normocítica, a veces macrocítica, sin un mayor número de normoblastos que los que dan las cifras normales. La médula ósea es anatómicamente normal con respecto al porcentaje de cada uno de sus elementos, no hay aumento del bazo e hígado y la ictericia es de tipo fisiológico. La mejoría se produce espontáneamente o por el uso de transfusiones sanguíneas. La explica por un estado hipoplástico funcional medular, con alteración de los mecanismos de regulación normal eritropoyética del recién nacido, consistente en una agravación de la fase arregenerativa medular normal que dura desde la primera a la cuarta semana de vida.

Se incluye en este mismo subgrupo de anemias hipoplásticas temporales, crisis de eritroblastopenia e hipoplasias medulares durante infecciones, estados alérgicos, anemias hemolíticas, que son de corta duración, pues la médula se hace luego muy activa con acelerada eritropoyesis y marcada reticulocitosis. Asimismo en algunos casos la eritroblastosis puede seguirse de una prolongada anemia, ocasionalmente con médula hipoplástica, que se produciría por agotamiento medular a consecuencia de persistente hemolisis o por inhibición medular debida a repetidas transfusiones, o por ambos mecanismos.

B. En el grupo de anemias hipoplásticas crónicas, clasifica la anemia familiar tipo Estren y Dameshek, a que ya se hizo referencia en la clasificación de Abt. En las formas no familiares reconoce la variedad idiopática y la forma secundaria. La variedad idiopática de etiología desconocida, es normocrómica y normocítica, con médula ósea absolutamente normal; el curso clínico es moderadamente grave y resiste a todos los tratamientos, excepto las transfusiones sanguíneas que acaorean mejorías transitorias. La forma de anemia hipoplástica crónica secundaria, se confunde en su etiología con la de la anemia aplástica secundaria.

III. Anemia aplástica. En este tipo los tres principales elementos celulares producidos por la médula ósea están disminuidos, ocasionando una pancitopenia. Aquí también describe una variedad idiopática o primaria y una sintomática o secundaria. En las formas idiopáticas distingue las de curso agudo y las de evolución crónica, incluyendo entre las últi-

mas a la variedad de Fanconi que ya hemos expuesto.

Cualesquiera de los cuatro mecanismos siguientes puede conducir al cuadro de anemia aplástica:

1.—Degeneración gelatinosa de la médula (acción tóxica).

2.—Desplazamiento del tejido medular.

3.—Depresión de la actividad medular.

4.—Agotamiento medular (regeneración prolongada).

Los agentes que ocasionan el daño pueden ser toxinas exógenas o endógenas, pronunciados déficits nutritivos, lesiones por irradiación de rayos X o sustancias radioactivas, invasión de los espacios medulares por tumores primarios (leucemia) o metastásicos o por sustancias de depósitos (tesaurismosis). En todos estos casos se habla de anemia aplástica secundaria, aunque algunos reservan el nombre de estados mieloptísicos<sup>11</sup> para los que resultan de desplazamiento medular. De las toxinas exógenas, los factores más frecuentes son el benzol, las sulfamidas, los arsenicales, gases de mostaza, nirvanol, cincofeno, trinitrotolueno. Recientemente se han citado casos en asociación con cloramfenicol, con manifestaciones irreversibles. Puede ocurrir en individuos susceptibles que han tomado este antibiótico por largos períodos de tiempo o en forma de curas repetidas; sin embargo, la frecuencia de dicha alteración es extremadamente baja en relación con el número de individuos que ingieren la droga. Por esto, durante su uso es de importancia controlar el estado sanguíneo en forma muy seguida y frente a la menor duda suspender el medicamento y practicar mielogramas. Al suprimir la droga en la fase de anemia y granulopenia la recuperación es completa; en cambio, cuando las plaquetas están reducidas, con pocas excepciones el cuadro es irreversible. En el mielograma los signos tóxicos consisten en una brusca desviación hacia un nivel de inmadurez con presencia de promielocitos, mielocitos y marcada reducción de los elementos maduros, con aumento de linfocitos.

Si es imposible descubrir la causa, se habla de anemia aplástica idiopática. Constituye un hallazgo raro en lactantes y niños, aunque sucede más a menudo en la segunda infancia que en la primera. La patogenia es desconocida. Lo más posible es que represente más de un tipo de

desorden<sup>5</sup>. Como la sangre circulante representa la suma de la capacidad de todo el sistema hematopoyético y puede ocurrir que haya en algunas partes zonas medulares con hipoplasia y aplasia y otras con médula hiperplástica compensadora<sup>7-16</sup>, como ha sido demostrado experimentalmente en estudios sobre los efectos de la irradiación, sólo cuando la producción medular resulte francamente insuficiente aparecerán los signos de anemia aplástica. Se han dado diversas interpretaciones sobre la patogenia: 1) Rápida destrucción de las células formadas en la médula o continuada pérdida de sangre, lo que se excluye por falta de fundamentos. 2) Falta de formación de células maduras e inmaduras y 3) Como resultado de una influencia inhibitoria o falta de factores estimulantes de la médula ósea<sup>4</sup>. Parecen más aceptables las dos últimas hipótesis. Los hallazgos patológicos consisten en la presencia de materia grasosa amarillo-blanquecina en las cavidades medulares óseas, compuesta principalmente de grasa, tejido fibroso y linfocitos. Ocasionalmente pueden hallarse islotes aislados de médula roja. En los casos de intoxicación por benzol es más común la hiperplasia medular y en los de irradiación la médula hiperplástica es de regla y no de excepción.

Las manifestaciones clínicas son de comienzo insidioso. A medida que la palidez se intensifica, aparecen manifestaciones hemorrágicas de piel y mucosas. Con las infecciones intercurrentes los síntomas de insuficiencia medular experimentan marcada agravación. Ocasionalmente se comprueban ulceraciones de las membranas mucosas con escasa reacción en su alrededor. Por lo demás, el enfermo puede estar subjetivamente poco afectado por la anemia de progresión lenta, aún con valores de glóbulos rojos próximos a un millón por mm. No suele haber ganglios ni bazo. El hemograma indica gran descenso de rojos, sin signos de regeneración, lo que se hace evidente por la ausencia de policromatofilia, de reticulocitos nucleados. Las células rojas son de tamaño y forma normal. La hemoglobina desciende y el índice cromático se hace inferior a 1. El índice icterico es bajo y la reacción de Van den Bergh es negativa, lo que elimina mecanismos hemolíticos. Las células blancas están muy reducidas desde el comienzo, con relativa linfocitosis de 75-

90%. No se ven elementos juveniles blancos y la casi completa ausencia de neutrófilos y plaquetas es constante. Tiempo de sangría prolongado. Las punciones medulares revelan escasez de células rojas nucleadas, como asimismo de los precursores de los granulocitos y los megacariocitos es casi imposible hallarlos. Para el diagnóstico la principal dificultad reside en la diferenciación con la leucemia en estadio leucopénico, que muestra anemia grave arrcgenerativa, hemorragias, granulopenia y trombopenia. Pero en este último cuadro es posible encontrar ocasionales signos de regeneración roja, variaciones considerables en el número de células blancas y frecuentemente presencia de células blancas inmaduras; la existencia de esplenomegalia progresiva y adenopatías inclina más en favor de la leucemia. La punción medular no es siempre decisiva y el diagnóstico final suele hacerse por los hallazgos de autopsia. En los estados aplásticos establecidos en pronóstico es fatal. La excepción la constituyen las anemias aplásticas secundarias en las cuales el daño medular no sea irreversible y se elimine el agente causal a tiempo para que acontezca la regeneración. Puede haber remisiones espontáneas o que sigan algunas formas de tratamiento, pero son de breve duración. Las mismas transfusiones son cada vez menos eficaces y se hace necesario practicarlas con mayor frecuencia. La muerte suele acontecer por las pérdidas sanguíneas o por infecciones intercurrentes. El tratamiento es sintomático, siempre que no sea posible ubicar y eliminar la causa antes de un daño definitivo. Las transfusiones son las únicas medidas con que puede contarse, ya que los ensayos de estimulación hematopoyética son de poca utilidad. Se ha aconsejado la esplenectomía, con remisiones transitorias o permanentes en algunos casos. En presencia de signos de supresión medular durante el empleo del cloramfe-

nicol, suspender de inmediato la droga e instituir enérgico tratamiento a base de transfusiones, otros antibióticos, cortisona y ACTH para sacar al paciente del período crítico, hasta que sobrevenga la mejoría espontánea.

#### MATERIAL Y COMENTARIO

Desde el año 1947 hemos tenido en nuestro Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Regional de Concepción, siete casos de anemias aplásticas e hipoplásticas. Dos de ellos, incluidos ahora en esta revisión de conjunto, fueron motivo de una presentación anterior en Mayo de 1948. El extravío de la ficha clínica de uno de los casos típicos de anemia aplástica en una niña de cinco años, hospitalizada en Marzo de 1954 y que falleció dos semanas después del alta, reduce nuestra casuística a sólo seis observaciones (cuadro N° 1).

La edad de nuestros pacientes varió entre siete y once años, aparte de una lactante de 3 meses de edad. Cinco fueron de sexo masculino y uno sólo de sexo femenino. La evolución de la enfermedad antes del ingreso de los niños al Servicio fluctuó entre 10 días y cuatro meses, la mayoría alrededor de un mes. Los primeros síntomas y signos observados por los familiares consistieron en hemorragias de piel y mucosas en cuatro, palidez asociada a hemorragias en uno, palidez exclusiva en otro y en el lactante el motivo de ingreso se debió a cuadro respiratorio agudo de diez días de evolución. En el examen de admisión el estado era satisfactorio o medianamente satisfactorio en cinco; el lactante, en cambio, tenía un peso muy inferior al normal; llamó la atención la palidez intensa de piel y mucosas en todos ellos; hemorragias petequiales y equimosis en cuatro; sangramiento de mucosas en tres, principalmente infiltración tonsilar; fiebre de moderada intensidad

CUADRO N° 1

#### CARACTERISTICAS SANGUINEAS MAS IMPORTANTES DE 6 CASOS DE ANEMIAS APLASTICAS E HIPOPLASTICAS

| Edad    | Sexo      | R.  | Bl.  | Plq.     | Lin. | Miel.                           | Diagnóstico  |
|---------|-----------|-----|------|----------|------|---------------------------------|--------------|
| 3 meses | masculino | 2,2 | 27,8 | 9,2      | 56%  |                                 | An. Hipop. + |
| 7½ años | masculino | 0,9 | 2,4  | 3,8      | 82%  | Hipopl.                         | An. Apl. +   |
| 10 años | femenino  | 2,3 | 2,8  | esc.     | 73%  | Hipopl.                         | An. Apl. +   |
| 10 años | masculino | 2,1 | 2,2  | 0        | 83%  | Hipopl.                         | An. Apl. +   |
| 11 años | masculino | 1,8 | 3,8  | 3,6      | 66%  | Hipopl.                         | An. Apla. +  |
| 9 años  | masculino | 1,6 | 10,6 | normales | 6%   | Prod. serie roja con elem. alt. | An. Hipop. + |

en cinco; ausencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías en todos, excepto en el niño de primera infancia.

El primer recuento sanguíneo dió en cuatro casos anemia intensa de 950.000 a 2.120.000 rojos; valor globular 1 o próximo a 1; leucopenia de 2.200 a 2.800, linfocitosis de 44 a 83%; ausencia de plaquetas en uno y valores alrededor de 3.000 en tres casos; en ninguno hubo signos de regeneración sanguínea. En los dos restantes pacientes el primer recuento evidenció solamente disminución de los rojos a valores de 1.650.000 y 2.200.000 respectivamente, número de blancos normales o aumentados y descenso de recuento de plaquetas a valores patológicos en uno.

Los cuatro primeros enfermos, con *disminución global de los elementos sanguíneos periféricos*, tuvieron un curso enteramente semejante durante la permanencia en el Servicio. La curva térmica tuvo una evolución febril, a veces con carácter séptico, intercalándose cortos períodos de apirexia; en ocasiones nos pareció que el uso de antibióticos ejerció cierta influencia en la caída transitoria de la fiebre. A pesar de las transfusiones y otras terapéuticas instituidas, en todos ellos las manifestaciones hemorrágicas cutáneas y mucosas se repitieron, poniendo a veces en serio peligro la vida del paciente por anemia aguda. El hígado y el bazo no experimentaron aumentos patológicos, como tampoco los ganglios linfáticos. No se presentaron lesiones necrotizantes de las mucosas, particularmente buco-faríngea, lo que atribuimos al uso generoso de antibióticos ante la menor sospecha de infección o como medida preventiva de las intercorrientes infecciosas, tan frecuentes en los hospitalizados. Los recuentos sanguíneos experimentaron breves mejorías en la serie roja y blanca durante las primeras semanas, sin cambios en las fórmulas leucocitarias ni aumento del número de las plaquetas; por el contrario, el único paciente que tenía plaquetas normales al ingreso, antes de transcurrida una semana mostró persistentemente escasez de estos elementos sanguíneos. En todos, más o menos al mes de hospitalización se notó agravación clínica y hematológica progresiva, que no modificaron ya las transfusiones sanguíneas. En vista de ello, fueron retirados por sus familias en estado de suma gravedad, falleciendo tres a los pocos días del alta; ignoramos

la evolución del otro. Permanecieron hospitalizados un promedio de 63 días.

La búsqueda en este grupo de cuatro niños de la etiología de su alteración hematológica, dió resultados negativos. Al formularse el diagnóstico de *anemia aplástica idiopática* nos fundamentamos en el compromiso de todas las series de elementos sanguíneos de origen medular; por la ausencia de reticulocitosis adecuada, como signo de regeneración, de acuerdo con la intensidad de la anemia (valores promedios en nuestros casos de 1 a 3%); por la falta de signos de destrucción sanguínea (bilirrubinemias normales, resistencias globulares normales); por la ausencia de elementos blancos inmaduros y por la falta de respuesta favorable a todas las terapéuticas empleadas, como vitamina B<sub>12</sub>, extracto hepático, cortisona, ACTH y transfusiones, asociadas de diversas maneras; los mielogramas confirman el diagnóstico, al encontrarse en todos médula de poca densidad, con aspecto de médula grasa, escasez de elementos de todas las series, franco predominio linfocitario (en un caso hubo mayor compromiso de la serie megacariocítica y otro se informó con franca tendencia a la aplasia).

Los otros dos casos, con *depresión parcial de la función medular*, necesitan ser comentados separadamente. El lactante de 3 meses de edad, ingresado por traqueobronquitis aguda obstructiva; petequias, hemorragias de la mucosa conjuntival y bucal, hepatoesplenomegalia, fiebre, evolucionó como sepsis con focos supurativos de diversa localización hallándose en el pus de un foco óseo neumococos y estafilococos en los abscesos cutáneos, en una oportunidad estafilococos en el hemocultivo; fallece a los 38 días del ingreso. Los hemogramas muestran desde el comienzo intensa anemia y trombopenia con leucocitosis elevada; estos valores se corrigen en el curso de las primeras semanas bajo la acción de las transfusiones sanguíneas. La suspensión de dicha terapéutica altera en seguida los valores sanguíneos con reaparición de los caracteres iniciales, pero las nuevas transfusiones corrigen el cuadro. Al estudio anatomopatológico se halló bronconeumonía confluyente de los lóbulos inferiores, hepatoesplenomegalia, marcada palidez de las mucosas; el frotis medular post mortem reveló disminución de los elementos de la serie roja y mega-

CUADRO Nº 2

1954 Alfredo Sáez Contreras. 240438. Edad: 10 años.

| Fecha | Hemog. | R.  | Bl.  | Hb. | Vg. | B. | E. | M. | J. | B. | S. | L. | M. | P.q. |
|-------|--------|-----|------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|
| 23-4  | 2,1    | 2,2 | 45,1 | 1   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 6  | 8  | 83 | 3  | 0    |
| 26-4  | 2,1    | 2,2 | 41,5 | 0,9 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 5  | 9  | 80 | 6  | 0    |
| 4-5   | 3,9    | 4,0 | 72   | 0,9 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 8  | 92 | 0  | 0    |
| 11-5  | 2,4    | 3,8 | 50   | 1   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 7  | 1  | 91 | 1  | 0    |
| 18-5  | 2,8    | 3,4 | 55   | 0,9 | 0   | 1  | 0  | 0  | 0  | 4  | 3  | 90 | 2  | 0    |
| 4-6   | 2,6    | 4,0 | 48   | 0,9 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 3  | 2  | 96 | 0  | 0    |
| 7-6   | 3,6    | 2,0 | 42   | 0,8 | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 2  | 1  | 97 | 0  | 0    |
| 11-6  | 2,1    | 3,0 | 45   | 1   | 0   | 0  | 0  | 0  | 0  | 4  | 0  | 96 | 0  | 0    |
| 28-4  |        |     |      |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |      |
| 28-4  |        |     |      |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |      |

Mielogr. Hipoplasia medía con tendencia a la aplasia completa.  
 Tratam. Hipoplasia con tendencia a aplasia.  
 Evol. Transf. B<sub>12</sub>. Com. B Vit. C, ACTH. Ext. Hep. Pen. Estreptomíc. Terramíc.  
 Necr. No.  
 Diag. Anemia aplástica idiopática.

cariocítica y una serie blanca normal; al estudio histológico la médula mostró focos hematopoyéticos de aspecto normal. La otra observación corresponde a un niño de 9 años de edad y será expuesta en detalle más adelante para ilustrar esta variedad de alteración sanguínea; aquí diremos sólo que se trataba de un niño que presentó en dos ocasiones, por causas conocidas, anemia arregenerativa intensa, sin compromiso de la serie blanca ni plaquetas, respuesta lenta a las transfusiones y mielograma alterado en la formación o desarrollo de la serie roja.

Daremos a conocer en detalle la observación clínica de un paciente con anemia aplástica y otro con una forma hipoplástica, con fines de ilustración, haciendo presente que las observaciones restantes son casi enteramente similares.

Caso Nº 1: Alfredo S. C. Observación Nº 240438. Ingreso: 23-IV-54. Niño de 10 años de edad, talla 137 cm., peso 36 kilos. Antecedentes hereditarios sin importancia. Ha acusado bronconeumonía a los 3 años, resfrios a repetición, sarampión y varicela en primera infancia. Vacunado contra la viruela y tifoidea (cuadro Nº 2).

Desde un mes antes manchas hemorrágicas cutáneas en pecho y extremidades, moderada fiebre, sangramiento gingival al cepillarse la dentadura, palidez de piel y mucosas, equimosis y petequias de las extremidades inferiores, coágulos gingivales, caries de 4º grado, infiltración hemorrágica de las amígdalas, soplo sistólico de la punta, hígado y bazo normales, ausencia de ganglios. El hemograma da glóbulos rojos 2.120.000, blancos 2.250, baciliformes 6, segmentados 8, linfocitos 83, monocitos 3; ausencia de plaquetas. Tiempo de sangría: 20 minutos. Tiempo de coagulación: 3 minutos 40 segundos. En el mielograma médula de escasa densidad con aspecto de médula grasa; microscópicamente hay escasos elementos de todas las series.

regular cantidad de linfocitos; conclusión: hipoplasia medular, con tendencia a la aplasia completa. Se instituye tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> 30 microgramos diarios y después 45, asociado con transfusiones sanguíneas de 200 cc. día por medio cada tercer día, complejo B, vitamina C, penicilina. El hemograma apenas muestra elevación en el número de sus elementos, sin signos regenerativos ni elementos inmaduros. Siguen las manifestaciones hemorrágicas cutáneas y en una ocasión se produce grave hemorragia de la encía por desprendimiento de un molar en malas condiciones, curva térmica con elevaciones febriles irregulares. Al mes del ingreso un control de mielograma da las mismas alteraciones del primero. Después de esta fecha la curva febril adquiere carácter séptico, cefaleas, epistaxis, desmejoramiento general, bazo e hígado normales, ausencia de adenopatías: la terapéutica se complementa con ACTH de acción lenta 25 U. día por medio, extracto hepático 15 U. diarias intramuscular y estreptomícina asociada a la penicilina. Aún continuando con las transfusiones el hemograma se empeora: Glóbulos rojos 2.100.000, glóbulos blancos 3.000, linfocitos de 96%, plaquetas 0. La familia lo retira y fallece dos días más tarde.

Caso Nº 2: Iván S. C. Observación Nº 158446. Ingreso: 12-XI-49. Niño de 9 años de edad, talla 142 cm., peso 23½ kilos. No interesan sus antecedentes hereditarios. A los cinco años de edad acusó sarampión. Vacunación antivariólica y antitífica hace tres años (cuadro Nº 3).

La historia del ingreso es la siguiente: desde Junio a Septiembre del año 1949 acusó mareos, por lo que recibió periódicamente dos o tres veces por semana la mitad de una tableta de Mejoral, Aliviol o Geniol; a mediados de Septiembre aparece fiebre, cefaleas, signos catarrales respiratorios y persistencia de mareos, cuadro que se sigue de gran adinamia. En Octubre de 1949 le notan palidez acentuada y acusa dolor espontáneo al flanco izquierdo. En Noviembre el hemograma revela anemia de 1.650.000, Hb 30%, valor globular 0,9, glóbulos blancos 10.600, fórmula y

CUADRO N° 3

Iván Salazar Cabrera. 158446. Edad: 9 años.

| Fecha    | R.  | Bf.  | Hb. | Vg. | E. | E. | M. | J. | B. | S.  | L. | M. | Ptq.  | Retic. |
|----------|-----|------|-----|-----|----|----|----|----|----|-----|----|----|-------|--------|
| 10-11-49 | 1,6 | 10,6 | 30  | 0,9 | 0  | 3  | 0  | 4  | 71 | 16  | 6  | 0  | Norm. |        |
| 12-12-49 | 3,8 | 10,6 | 47  | 0,6 | 0  | 3  | 0  | 0  | 11 | 4,3 | 29 | 14 |       | 0,20%  |
| 13-1-50  | 4,4 | 7,4  | 67  | 0,7 | 0  | 5  | 0  | 0  | 4  | 55  | 30 | 6  |       |        |
| 17-8-52  | 2,2 | 7,4  | 43  | 0,9 | 0  | 0  | 0  | 0  | 3  | 53  | 38 | 7  |       |        |
| 18-8-52  | 4,2 | 7,8  | 73  | 0,8 | 0  | 1  | 0  | 0  | 4  | 71  | 19 | 5  | norm. | 1%     |
| 25-10-52 | 3,7 | 8,2  | 60  | 0,8 | 0  | 2  | 0  | 0  | 3  | 54  | 33 | 8  |       |        |
| 30-11-52 | 3,9 | 5,4  | 70  | 0,9 | 0  | 4  | 0  | 0  | 4  | 68  | 20 | 4  |       |        |
| 12-3-53  | 4,3 | 7,0  | 73  | 0,8 | 0  | 2  | 0  | 0  | 3  | 60  | 24 | 11 |       |        |
| 22-11-49 |     |      |     |     |    |    |    |    |    |     |    |    |       |        |

Mic'og.: Defecto formac. o desar. serie roja esp.  
 Tratam.: Transf. Cortisona.  
 Evoluc.: Bajo control.  
 Diag.: Anemia hipoplástica secundaria.

plaquetas normales. Se hospitaliza, comprobándose febril, regular estado nutritivo, intensa palidez de piel y mucosas, discreta poliadenia generalizada, hígado y bazo normales, dentadura en malas condiciones. En los días sucesivos se hace lentamente afebril, mejora el ánimo, apetito regular; posteriormente reaparecen alzas febriles periódicas de moderada intensidad. Al término de la tercera semana, por la persistencia de la anemia marcada se le practican transfusiones sanguíneas, la última de las cuales se sigue de una severa reacción post transfusional. Al mes y medio del ingreso la anemia se ha corregido completamente, los reticulocitos se mantienen por debajo de 2,5%, los glóbulos blancos y las plaquetas no ofrecen alteraciones. Antes del alta, nueva serie de transfusiones sanguíneas normalizan el cuadro sanguíneo. Bilirrubinemia 0,42 y 0,63 mg.%. Resistencia globular inicial 0,42, total 0,28. Diámetro globular 7,45 micrones. T. de coagulación y sangría normales. Mielograma: predominio de la serie roja, con una alteración en la formación de estos elementos, ya que la mayoría de los eritroblastos son pequeños con núcleo hiperpigmentado y citoplasma poco consistente.

A los dos meses de hospitalización se da el alta en buenas condiciones y su control en la Policlínica durante dos meses más, da valores hematológicos dentro de la normalidad. Después de dos años vuelve a rehospitalizarse por palidez acentuada de piel y mucosas, deposiciones de aspecto alquitranado y en una ocasión vómito de sangre. Al hemograma anemia de 2,2, valar globular 0,9, glóbulos blancos 7,4 con fórmula normal y plaquetas normales. Mielograma: médula rica en elementos celulares, predominio de la serie eritroblástica sobre la mieloblástica. Durante todo el primer mes presenta fiebre moderada y febrícula, que luego desaparece totalmente. Transfusiones sanguíneas en el primer mes normalizan el cuadro sanguíneo periférico; sin embargo, a los 80 días de esta segunda hospitalización hay recaída de la anemia sin cambio en la serie blanca. A los 108 días se somete a tratamiento con cortisona, 100 mg. diarios al comienzo, dosis decrecientes después para totalizar 30 días de tratamiento; no se observó modificación alguna en los controles hematológicos durante la cura. Antes del alta

se somete a tratamiento con arsenicales (Wintodon) por amebiasis comprobada al ingreso. Tres meses después de esta segunda alta el control de hemograma resulta normal. En ningún momento de la evolución hubo hígado ni bazo palpables.

Conclusión y comentario: Ante el cuadro reseñado de anemia intensa, sin respuesta regenerativa adecuada, que se recupere lentamente con las transfusiones, sin signos de destrucción sanguínea, en ausencia de compromiso de la serie blanca y plaquetas, con hallazgos medulares señalados, se hace el diagnóstico de anemia hipoplástica secundaria. Es posible aceptar la existencia de una médula funcionalmente inferior, muy susceptible al daño tóxico o infeccioso.

La separación que hemos hecho de nuestras observaciones en dos grupos, se basa no sólo en el cuadro periférico sanguíneo, sino además en el pronóstico final. Los primeros, que revelan compromiso de toda las series de origen medular, por causa desconocida, fallecieron a los pocos meses del comienzo de la enfermedad o fueron retirados en condiciones de tal gravedad que todo hace suponer hayan fallecido muy poco después; se observó en ellos nula regeneración sanguínea, ausencia de elementos inmaduros de la serie blanca y la médula se halló hipoplástica o con tendencia a la aplasia. Los dos pacientes del segundo grupo, catalogados como anemia hipoplástica, presentaron depresión parcial de la función medular (en uno de los rojos y en el otro de rojos y plaquetas), regeneración sanguínea ausente y mielogramas específicamente alterados en el tipo de elementos sanguíneos comprometidos; el pronóstico desde el punto de vista de la sobrevida fué bueno en uno de ellos al eliminar los factores causales y con la ayuda de las transfusiones; el otro, de pocos meses de edad, en malas condiciones nutritivas sucumbió ante la intensidad del compromi-

so infeccioso, sin mejoría completa del hemograma y con las alteraciones medulares descritas. Caen ambos en la clasificación de Smith, grupo de anemias hipoplásticas secundarias, forma subaguda y crónica respectivamente.

#### RESUMEN

1) Los autores hacen una extensa revisión de conceptos y clasificaciones de las anemias aplásticas e hipoplásticas.

2) Dan a conocer la experiencia sobre seis casos estudiados en el curso de siete años. Cuatro corresponden al tipo de anemia aplástica idiopática y dos se catalogan como anemias hipoplásticas secundarias.

3) Relatan en detalle la observación clínica de un caso de cada grupo.

4) Hacen consideraciones sobre la diversa evolución de la enfermedad y distinto pronóstico en estos dos grupos de pacientes.

#### SUMMARY

1) The authors make an exhaustive review of the concepts and classifications

of aplastic and hypoplastic anemias in infants and children.

2) They report their experience on six cases seen during seven years at the Pediatric Department of the Hospital Clínico Regional, Concepción, Chile. Four of these were of the idiopathic aplastic type and two others belonged to the secondary hypoplastic type of anemia.

3) One case of each group is presented with detailed clinical observations.

4) The course and prognosis of both types are commented.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.—SMITH, CARL. — Hypoplastic and aplastic anemias of infancy and childhood. *Journal of Pediatrics*. 43:937, 1953.
- 2.—ABT, ARTHUR. — Aplastic anemias in childhood. *Am. J. of Dis. of Child.* 73:516, 1949.
- 3.—COOLEY, T. — *Brennemann's Practice of Pediatrics*. Mc. Quarrie, 1948.
- 4.—FALLON, M. — *Handbook of Hematology*. Downey, 1938.
- 5.—WINTROBE, M. — *Clinical Hematology*. Lea, Febiger, Philadelphia, 1944.
- 6.—RUBELL, IRVIN. — Hypoplastic Congenital anemia. *Journal of Pediatrics*. 29:756, 1942.
- 7.—MITCHEL-NEILSON. — *Tratado de Pediatría*. Saiyat, 1953.
- 8.—URRUTIA, FIDEL. — Anemia aplástica. *Rev. Chil. Pediatría*. 19:743, 1948.
- 9.—GARCÉS, HUMBERTO y COSTA, ALFONSO. — Aplasia medular después de un tratamiento con cloromicetina. *Rev. Chil. Pediatría*. 23:390, 1952.
- 10.—BLACKFAN-DIAMOND. — *Atlas of the Blood in children*. The Commonwealth Fund, 1944.
- 11.—*Pediatrics Clinics of North America*. Saunders, 1954.

\* \* \*