

DOS CASOS DE ANEMIA DEL MEDITERRANEO OBSERVADOS EN MEXICO *

JORGE MUÑOZ TURNBULL
Académico de número

La anemia del Mediterráneo pertenece a los cuadros hematológicos del niño, pues aun cuando también se presenta en los adultos, tiene en éstos características de menor gravedad, que le ha valido la denominación de *Talasemia minor*¹ o anemia del Mediterráneo de los adolescentes y adultos. Aunque este mal conserva las mismas características hematológicas que en el niño, puede ser su sintomatología tan benigna en la edad mayor, que sólo se le descubre por estudios específicamente orientados.²

Tiene la anemia del Mediterráneo una vasta sinonimia: se le denomina también anemia de Cooley, anemia eritroblástica, talasemia o talasanemia, y mielosis eritroleucémica. Se le ha llamado también enfermedad del Mediterráneo, teniendo en cuenta que la anemia por sí sola puede ser únicamente un aspecto de esta enfermedad y no necesariamente la anormalidad fundamental.³

No hemos tenido conocimiento de que en nuestro país hayan sido descritos casos de anemia de Cooley, por lo que nos parece de interés traer a esta Academia dos enfermos, hermanos, cuyos registros (77104 y 77163) e historias clínicas, constan en los archivos del Hospital Infantil de México, en donde tuve oportunidad de estudiarlos.

Se sabe que esta anemia se presenta en niños de familias que habitan los países de la Cuenca Mediterránea,⁴ en especial italianos y de éstos particularmente los de Cerdeña y Sicilia; mas igualmente se han descrito casos de griegos, sirios, armenios, españoles y egipcios. De otras regiones hay comunicados de un niño chino, varios casos de India y dos de alemanes. Wintrobe ha estudiado una familia de Costa Rica y dos casos de hermanos judíos de la región del Mar Caspio. De Sudamérica hay también una co-

* Trabajo reglamentario leído en la sesión del 26 de noviembre de 1952.

municación;⁵ mas en la mayoría de estos casos se comprueba la procedencia mediterránea.

Nuestras historias se refieren a dos niñas, hermanas, nacidas en Mérida, Yuc. (México), cuyos padres son de origen libanés: la madre nacida en Beirut y el padre nacido en Yucatán; pero de padres también del Líbano, de tal modo que el origen mediterráneo es evidente.

Las características hematológicas y clínicas de la anemia de Cooley pueden resumirse así: es una enfermedad de carácter familiar en pacientes con ancestros mediterráneos, en cuya sangre periférica se encuentran, como características salientes, marcada eritroblastosis y células en tarjeta de tiro al blanco (*Target cells*), con muy frecuente leucocitosis y moderado aumento del índice icterico; esplenomegalia, modificaciones radiológicas especiales del esqueleto y, en niños mayores, facies mongoloide.

Nuestros casos (E. S. B. Reg. 77104 y R. S. B. Reg. 77163, del Hospital Infantil), hermanas, de un año cuatro meses de edad y de cuatro meses respectivamente, hijas de padres de origen sirio, ambas nacidas en Mérida, Yuc., se presentaron a la exploración física con desnutrición marcada; la mayor pesaba, al año cuatro meses, 7.150 kilogramos, y la menor, de cuatro meses, 5.300 kilogramos.

La niña mayor no era capaz de caminar ni de pararse sola; había presentado vómitos desde los tres meses, y con frecuencia tenía fiebre que oscilaba entre 37.5 y 40° C; al ingresar al Hospital tenía diarrea moderada, subictericia, fiebre, estaba inquieta, tenía conjuntivas y piel muy pálidas, soplo sistólico mesocardiaco, sin irradiaciones, hepato y esplenomegalia de tres dedos bajo el borde costal de ambas vísceras.

Durante su estancia en el Hospital, que duró 22 días, presentó fiebre remitente hasta de 39°. Salíó curada de la diarrea; pero la fiebre persistió; tuvo algunos vómitos. No presentaba facies mongoloide.

EXÁMENES HEMATOLÓGICOS

Biometría hemática (7 de agosto de 1948)

Fórmula roja

Eritrocitos por mm ³	1.580.000	
Hemoglobina	2.4 g. = 18%	
Valor globular	0.60	
Anisocitosis	muy marcada.	
Poiquilocitosis		extrema
Reticulocitosis		23.2%
Policromasia		extrema
Plaquetas		92.000

Fórmula blanca

Leucocitos por mm ³	29.900
--------------------------------------	--------

Fórmula leucocitaria

Linfocitos	33.5%
Monocitos	14 %
Neutrófilos	48 %
Eosinófilos	3 %
Basófilos	0 %

Schilling

Mieloblastos	1.5%
Mielocitos	3 %
Metamielocitos	6.5%
En cayado	0 %
Segmentados	38.5%

Normoblastos ortocromos, 18.700 por mm³. Macroblastos, 600 por mm³. Frecuentes normoblastos de núcleo en pycnosis; numerosos monocitos de aspecto histioide; algunos hematíes basófilos; algunas amitosis de los normoblastos.

Citología hemática característica de eritroblastosis de tipo a determinar. Cuadro leucemioide consecutivo a la eritroblastosis.

Este primer hemograma fué realizado con el diagnóstico clínico de probable leucemia. Como se ve, el laboratorista desechó el diagnóstico de leucemia, y diagnosticó eritroblastosis de tipo a determinar, y habló sólo de cuadro leucemioide.

Con estos datos, y teniendo en cuenta la edad de la niña (un año cuatro meses como se ha dicho), teníamos que descartar clínicamente el diagnóstico de eritroblastosis fetal, y como la característica más saliente de esta biometría hemática era la intensa eritroblastosis, dirigimos nuestros estudios ya específicamente a la anemia eritroblástica del Mediterráneo, buscando en sangre periférica más datos en apoyo de esta idea. Se hallaron entonces las células en tarjeta de tiro al blanco, que aunque no específicas, sí tienen importancia en la integración diagnóstica. Se comprobaron además los datos hematológicos de la primera biometría, cuyas cifras damos a continuación:

20 de agosto de 1948

Eritrocitos	1.900.000
Hemoglobina	2.6 g. = 16%
Valor globular	0.80
Leucocitos	28.900
Linfocitos	33 %
Monocitos	2 %
Eosinófilos	0 %
Basófilos	0 %
Neutrófilos	65 %

Schilling

Mielocitos	4 %
Juveniles	6 %
En banda	2 %
Segmentados	53 %
Eritroblastos	10,900 por mm ³ .

10 eritroblastos por 1000 eritrocitos.

Abundantes microcitos; escasos macrocitos; marcada anisocromia; policromatofilia, anisocitosis y poiquilocitosis, moderada cantidad de "células en blanco de tiro".

Como una de las características de la anemia de Cooley es el aumento de la resistencia globular a las soluciones salinas hipotónicas, se hizo esta prueba con los resultados siguientes:

<i>Resistencia globular del paciente</i>		<i>Testigo</i>
Hemólisis inicial	0.44	0.40
Hemólisis total	0.30	0.30

Para completar el estudio hematológico se llevaron a cabo las siguientes investigaciones:

Van den Bergh positiva × indirecta inmediata.	
Índice icterico	7.8 mg. (normal 4 a 6).
Bilirrubina	2.7 mg. en 100 c.c. de sangre (normal de 0.5 a 1 mg.)

Se hicieron determinaciones de Rh a los padres y a la niña, y los tres fueron positivos.

Investigación de drepanocitos (resultado a las 24 horas en ambiente a tensión de bióxido de carbono): se encontraron drepanocitos en mediana cantidad.

Volumen corpuscular medio: 68 micras cúbicas (Normal 82 a 92.)
Concentración corpuscular media: 28%. (Normal 34 a 36.)

El resumen del mielograma en sus datos más salientes, dió megacariopenia de 0. Elementos muy aumentados, con acentuada reacción eritroblástica, que descartaron leucemia. Reacciones lúcticas negativas. Tiempo de sangrado y tiempo de coagulación, normales. Retracción del coágulo en menos de una hora.

ESTUDIO RADIOLÓGICO

Cráneo. Si se toma en cuenta la edad de la niña, hay retardo en la oclusión de las fontanelas y de las suturas.

En los huesos del antebrazo y más particularmente en las manos, se aprecia adelgazamiento de la cortical y rarefacción de la trama, datos que concuerdan con anemia del Mediterráneo (Dr. Eugenio Toussaint).

La hermanita menor R.S.B., Reg. 77163, da los siguientes datos personales:

Tiene, como arriba indicamos, cuatro meses de edad; los padres notaron su padecimiento desde que cumplió tres meses, y notaron gran semejanza con la enfermedad de su hermana mayor.

Comenzó con palidez acentuada de piel y mucosas, retardo manifiesto en su progreso ponderal; con frecuencia presentó vómitos. La palidez aumentó hasta llegar a tinte subictérico. Fiebre moderada (sin control térmico), anorexia, inquietud y frecuentes accidentes diarreicos.

A la exploración física mostraba: desnutrición de primer grado, ligera fiebre, piel muy pálida, hígado dos dedos bajo el borde costal, bazo tres dedos bajo el lado correspondiente.

Durante su estancia en el Hospital, que duró 18 días, se observó fiebre remitente hasta 38.5° C. Diarrea moderada, algunos vómitos. Ingresó pesando 5.250 kilogramos, y salió con 4.300 kilogramos. Presentó un accidente de toxicosis que curó con venoclisis y estreptomicina.

EXÁMENES DE LABORATORIO

Biometría hemática. (24 de agosto de 1948)

Eritrocitos	2.980.000
Hemoglobina	6.4 g. = 40%
Valor globular	0.69
Leucocitos	21.600
Linfocitos	79 %
Monocitos	2 %
Eosinófilos	0 %
Basófilos	1 %
Neutrófilos	18 %

Schilling

Juveniles	1 %
En banda	1 %
Segmentados	16 %

Anisocromía con microcitosis, anisocitosis, poiquilositosis marcada. Numerosas "células en blanco de tiro".

Eritroblastos	38%
Anisocromia	muy marcada
Policromatofilia	marcada
Bilirrubina	7.5 mg. por 100 c.c.
Van den Bergh	indirecto positivo
Rh positivo	
Aglutininas anti Rh	negativas.

Mielograma. Acentuada proliferación eritroblástica. Neutropenia marcada. Megacariopenia acentuada. Anisocitosis y poiquilocitosis extremas. Policromasia muy acentuada. Frecuentes normoblastos con punteado basófilo (ambos mielogramas fueron realizados por el Dr. Luis Sánchez Illades).

Los exámenes de orina y coproparasitoscópicos no dan ninguna anormalidad.

Estudio radiográfico. Cráneo normal. Metacarpiños con tendencia rectangular y con discreta trabeculación de la esponjosa.

Se verificaron en los padres estudios en sangre periférica que no revelaron anormalidad, reacciones luéticas negativas, y se encontraron en ambos glóbulos rojos heterocigotos y, como ya dijimos antes, Rh positivo.

COMENTARIO

Esta última circunstancia del heterocigotismo de ambos padres explica la posibilidad de que ellos no padecieran la anemia del Mediterráneo según las ideas de Noel y Valentine,⁶ quienes afirman que en un individuo heterocigoto, los síntomas son poco usuales y la anomalía es descubierta sólo accidentalmente, lo que constituye la talasemia menor y que, cuando la anomalía es heredada de ambos padres, el homocigoto presenta las manifestaciones serias del trastorno descrito por Cooley (talasemia mayor). Desgraciadamente, en nuestros enfermitos no investigamos el homocigotismo, mas, dadas las características graves de su anemia, es de suponerse que hubieran sido homocigotos.

Como hemos visto, los datos radiológicos de los pacientes que hoy presentamos no son del todo característicos de la anemia de Cooley, puesto que en ninguno de los dos casos se presentó el cráneo con "cabello erecto" por formación de espículas,^{7,8} mas sí encontramos, en cambio, adelgazamiento de la cortical y rarefacción de la trama en los huesos del antebrazo y mano.

La ausencia de los datos característicos del cráneo, inclusive la facies mongoloide, nos la explicamos por el hecho bien conocido de que tales aspectos radiológicos son más aparentes en edades más avanzadas, no obstante que aun desde los cuatro meses de edad pueden encontrarse.⁹

Mas, fuera de estos datos, no absolutamente demostrativos en nuestros casos, creemos poder afirmar el diagnóstico de anemia del Mediterráneo,

pues hematológica y clínicamente se encontraron sus características fundamentales: carácter familiar, ascendencia mediterránea y racial, anemia progresiva que comenzó, a temprana edad, con esplenomegalia, eritrocitos con grandes variaciones de diámetro, forma y coloración, manifiesta eritroblastosis con Rh positivo en padres y enfermitos, así como la presencia de los eritrocitos en "tarjeta de tiro al blanco", son todos datos que en la fórmula roja pertenecen al cuadro de Cooley.

Por su parte, los leucocitos, con su gran aumento de 29,900 en un caso y de 21.600 en el segundo, con reacción leucemioide por la presencia de formas inmaduras en uno de los casos y por último la monocitosis, son datos todos que apoyan a la talasemia.

El índice icterico aumentado, junto con un Van den Bergh positivo indirecto, completa el cuadro hematológico de una anemia hemolítica que la diferencia de otras por la resistencia aumentada a la hemólisis ante soluciones salinas hipotónicas, tal y como pudo estudiarse en el primer caso, que fué el más correctamente investigado.

Su etiología, como se sabe, es ignorada, mas Dameshek¹⁰ atribuye esta anemia a un defecto congénito de los órganos hematopoyéticos. Otros autores, como Valentine y Caminopetros^{11, 12}, consideran como la más plausible hipótesis en la génesis de la talasemia, que se trate de una anomalía de las células rojas, hereditaria y con carácter recesivo.

La circunstancia de que nuestros dos pacientes hayan nacido en territorio mexicano, con padres radicados desde muchos años atrás en nuestra patria y, más aún, el padre nacido en Yucatán, pero de ascendencia libanesa, comprueba la etiología hereditaria racial y descarta los factores locales de la Cuenca del Mediterráneo. Este hecho nos parece de gran interés en apoyo de la hipótesis genética comúnmente aceptada.

En cuanto a terapéutica, se sabe bien que el hierro, el cobre, la piridoxina, la terapia hepática,¹³ la esplenectomía, los pentanucleótidos y la terapéutica estrogénica han fracasado en todos los casos.

Con estos datos es de comprenderse la inutilidad de los medios curativos que poseemos, pues tratándose de una probable malformación congénita hematopoyética, poco podremos hacer de fondo, y sólo queda al médico el recurso de las transfusiones repetidas y el cuidado de la nutrición general como medios temporales de mejoría.

En cuanto a diagnóstico diferencial, las principales hemopatías que se prestan a confusión con la anemia de Cooley, son la ictericia hemolítica congénita, la eritroblastosis fetal, la anemia de células en hoz o ciclemia y la leucemia.

La ictericia hemolítica congénita es particularmente interesante, pues, a semejanza de la anemia del Mediterráneo, es, como su nombre lo indica, hemolítica y congénita, y más a menudo también familiar, y siempre esplenomegálica; pero en ella predomina la esferocitosis, así como la resistencia disminuida a la hemólisis por las soluciones hipotónicas, lo que no acontece en la anemia de Cooley.

En la ictericia hemolítica congénita los leucocitos están sólo ligeramente aumentados o tienen cifras normales, y sólo proliferan durante las crisis hemolíticas, que siempre traen valores muy altos del índice ictérico; la eritroblastosis, además, no llega a las grandes proporciones que la anemia de Cooley presenta.

La eritroblastosis fetal puede descartarse por la edad de nuestros pacientes y por el Rh positivo en padres e hijas.

En la anemia de células en hoz existen el dato de la raza negra, los característicos glóbulos rojos de forma alargada semejando la hoz, y las manifestaciones clínicas, reumatoides y ulcerosas, de las extremidades inferiores.

En la leucemia, por último, las anomalías hematológicas son encontradas principalmente en los glóbulos blancos y no en los rojos, como acontece en las anemias, pues aun cuando en las leucemias la disminución de eritrocitos es con frecuencia grave, no hay en estas células las grandes modificaciones que se observan en las anemias hemolíticas. La diferenciación por el laboratorista entre una leucemia y una anemia como la que tratamos, no le presenta grandes dificultades si hace estudios de sangre periférica y de médula ósea, e identifica los leucocitos inmaduros en proporciones más o menos elevadas. Las plaquetas en pequeño número con tiempos de sangrado y coagulación largos, así como retracción retardada del coágulo, son otros tantos datos importantes de diferenciación que, junto con los elementos clínicos, generalmente aclaran el diagnóstico.

RESUMEN

El autor presenta dos casos personales de anemia del Mediterráneo, los primeros en México. Las pacientes fueron dos hermanas de corta edad y de ascendencia libanesa. Se hace una revisión de la entidad.

SUMMARY

The author presents two cases of Cooley's anemia, the first to be described in Mexican people. The patients were sisters, four and sixteen months old, whose ancestors came from Lebanon.

A review of the condition is made.

BIBLIOGRAFIA

1. Valentine, W. N., y Neel, J. V.: Hematologic and Genetic Study of the Transmission of Thalassemia. *Arch. Int. Med.*, 74: 185, 1944.
2. Wintrobe, M. M.; Matthews, E.; Pollack, R., y Dobyns, B. M.: A Familial Hemopoietic Disorder in Italian Adolescents and Adults. *Jour. Am. Med. Assn.*, 114: 1530, 1940.
3. Wintrobe: *Clinical Hematology*. Second Edition, pág. 564.
4. Mitchell-Nelson: *Textbook of Pediatrics*, pág. 1107.
5. Lehdorff, H.: Anaemia Neonatorum. *Ergebn. dinn. Med. u. Kinderh.*, 52: 611, 1937 (Bibliography).
6. Valentine, W. N., y Neel, J. V.: Hematologic and Genetic Study of the Transmission of Thalassemia. *Arch. Int. Med.*, 74: 185, 1944.
7. Mitchell-Nelson: *Textbook of Pediatrics*, pág. 573.
8. Wintrobe: *Clinical Hematology*. Second Edition, pág. 573.
9. Caffey, J.: Skeletal Changes in Chronic Hemolytic Anemias (Erythroblastic Anemia, Sickle Cell Anemia and Chronic Hemolytic Icterus). *Am. Jour. Roentgenol.*, 37: 293, 1937.
10. Dameshek: *Am. Journal Med. Sci.*, 200: 445, 1940.
11. Caminopetros, J.: Researches on Infantile Erythroblastic Anemia in People of Eastern Mediterranean. *Ann. de méd.*, 43: Jan., 27-61; Feb., 104-125, 1938.
12. Valentine, W. N., y Neel, J. V.: Hematologic and Genetic Study of the Transmission of Thalassemia. *Arch. Int. Med.*, 74: 185, 1944.
13. Whipple, G. H., y Bradford, W. L.: Mediterranean Disease- Thalassemia. *Jour. Pediat.*, 9: 279, 1936.