

## EL PAN-HIPER-RETICULISMO, ¿UN NUEVO SINDROME HEMATOLOGICO?

DR. LUIS SÁNCHEZ YLLADES \*  
DRA. VIRGINIA RIEGO PÉREZ  
DR. MARCIAL GARCÍA GONZÁLEZ

**D**ESDE QUE ASCHOFF agrupó en el concepto de Sistema Reticulo Endotelial un conjunto de elementos cuya característica común es su afinidad para las sustancias colorantes endógenas o exógenas,<sup>1</sup> se han sucedido numerosos trabajos tendientes a individualizar su estructura histo-citológica, su funcionamiento y su patología, en este último aspecto la investigación sistematizada de las pruebas de mielocontrol nos ha permitido individualizar lo que parece puede ser considerado un síndrome hematológico especial.

En atención a lo prolífico e inagotable de este tema somos concisos en su relato.

En 1952, Sánchez Yllades,<sup>2</sup> inició el estudio de las alteraciones que la adrenalina causa en la médula ósea y, presentó con Cabillo,<sup>3</sup> un trabajo conjunto en 364 pruebas. El mismo autor con Riego y García,<sup>4</sup> en 1958, señala el mielocontrol *a frigori* hepático y esplénico, fijando su importancia para el estudio de las insuficiencias medulares. Los mismos autores hacen una exposición conjunta de estas pruebas funcionales de la médula ósea, examinando además 250 pruebas *a frigori* en el trabajo que presentaron en el Octavo Congreso Internacional de Hematología.<sup>5</sup>

La prueba consiste en hacer un primer mielograma, inyectar un miligramo de adrenalina o poner una bolsa de hielo por media hora en área hepática o esplénica, a los 30 minutos hacer un segundo estudio de la médula y, un postrer estudio a los 90 minutos de iniciada la prueba.

El número efectuado de estas investigaciones ya nos permite llegar a conclu-

\* Académico de número.  
Hospital General, México, D. F.

siones que creemos certeras, máxime que los resultados son concordantes con las experiencias de: P. Casal,<sup>1</sup> Sánchez Yllades,<sup>2</sup> Sánchez Yllades y Cabildo,<sup>3</sup> Sánchez Yllades L., Riego V. y García M.,<sup>4</sup> Sánchez Yllades L., Riego V. y García M.,<sup>5</sup> Beer A. G.,<sup>6</sup> Papilian V. y Jianu J.,<sup>7</sup> Hoff F.,<sup>8</sup> Lauda E.,<sup>9</sup> Heilmeyer L.,<sup>10</sup> Avezzu G.,<sup>11</sup> Bock H. E., Frenzel B.<sup>12</sup>

RESULTADOS CONJUNTOS DE LOS PRIMEROS ENFERMOS DE PAN-HIPER-RETICULISMO

	MEDULA OSEA	PRUEBA HEPÁTICA	PRUEBA ESPLÉNICA	HEMATIES	LEUCO CITOS	Plaquetas
R. J. 14 años	Elementos nucleados 1 100 000 Células del retículo 9,3% Megaloblastos 8,9 Megacariocitos 10 por mm.			1 210 000 ↓ 3 100 000	399 ↓ 1 860	57 000 ↓ 172 000
J. M. 22 años	Elementos nucleados 165 000 Células reticulares nas de 39%			1 520 000 ↓ 4 300 000	310 ↓ 8 900	524 000 ↓ 626 000
M. C. 28 años	Elementos nucleados 450 000 C. R. 13,6% Megaloblastos 37,2%			2 100 000 ↓ 4 500 000	4 380	42 000 ↓ 369 000
A. B. 75 años	Elementos nucleados 238 000 C. R. 29,6% Megaloblastos 2%	Cada división es igual a 100 000 elementos nucleados		4 020 000 ↓ 2 420 000	800 neutrofilia ↓ 16 100	193 000 ↓ 406 000

Fig. 1. Datos resumidos de los 4 primeros casos de pan-hiper-reticulismo.

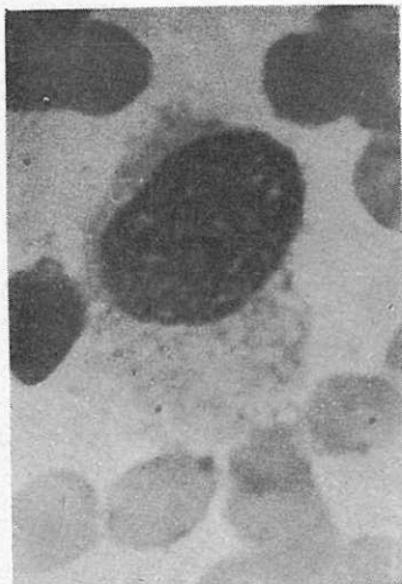
En las pruebas de mielocontrol se obtienen cinco respuestas: hipocelularidad permanente, hipocelularidad transitoria, hipercelularidad permanente, hipercelularidad transitoria, y pruebas que no manifiestan cambios aparentes.

Decimos que la prueba es permanente cuando el alza o baja de elementos nucleares medulares continúa aun exagerándose en el tercer mielograma en relación con el segundo estudio.

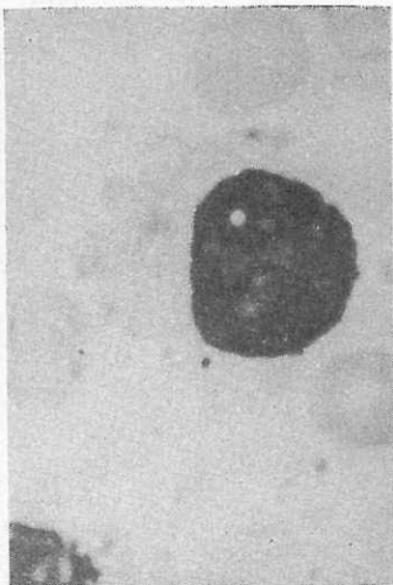
Esto permite explorar con facilidad la acción hormonal del bazo o del hígado sobre la medula ósea, cuyas poeytinas fueron demostradas por los trabajos de Komiya y col.<sup>13</sup> La prueba adrenalínica estudia la acción conjunta de bazo e hígado sobre la medula ósea, mientras que el mielocontrol *a frigori*, de investigación más reciente, parece ser de mayor especificidad, pues no hay ni la acción

directa de la adrenalina sobre la medula, ni la acción conjunta del eje hepato-esplénico ya que permite conocer la acción separada del hígado o del bazo sobre dicha medula ósea.

Consideramos la hipocelularidad precoz y la sostenida como indicación de un aumento de acción depresora hepática o esplénica. La hiper celularidad como indicación de un déficit hormonal y, la prueba sin cambios como la ausencia de



MICROF. 1. Célula embrionaria de tipo indiferenciado.



MICROF. 2. Célula embrionaria de tipo indiferenciado.

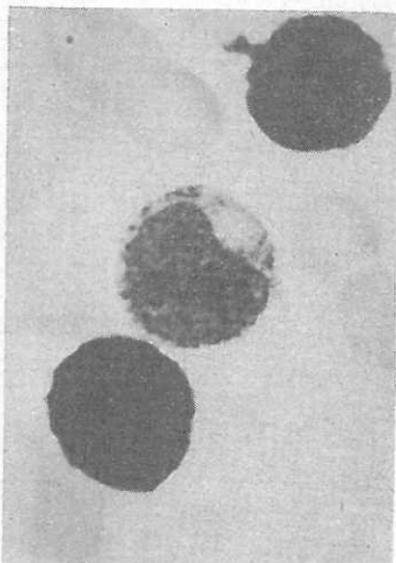
esta acción sea por un trastorno acentuado de hígado o bazo o, por una incapacidad reaccional de la medula, como sucede en las insuficiencias de base anatómica de ella que son irreductibles. En los esplenectomizados se presentan frecuentemente insuficiencias medulares en las semanas que siguen a la operación y, en tales momentos la prueba adrenalínica no acusa cambios.

En un grupo de 52 enfermos, pudieron efectuarse en un corto intervalo de tiempo las dos pruebas: hepática y esplénica. En 14 de ellos se demostró hipocelularidad tanto en una como en otra, al revisar estos pacientes se encontraron divididos en dos grupos: aquellos que tuvieron un aumento considerable del retículo y, otro sin dicho aumento.

Al examinar las características de los casos con aumento del retículo quedamos sorprendidos por encontrarlos ligados, como ya lo habíamos sospechado, por una serie de hechos comunes a todos ellos y, que, a un estudio cuidadoso de los frotis de medula revelaron su sorprendente polimorfismo. Al hacer un enfoque general a dichos caracteres, como se ve en la figura 1, en cinco pacientes se encontraron: hiperplasia medular que llegó a ser muy exagerada, prolifera-



MICROF. 3. Célula embrionaria de tipo indiferenciado.



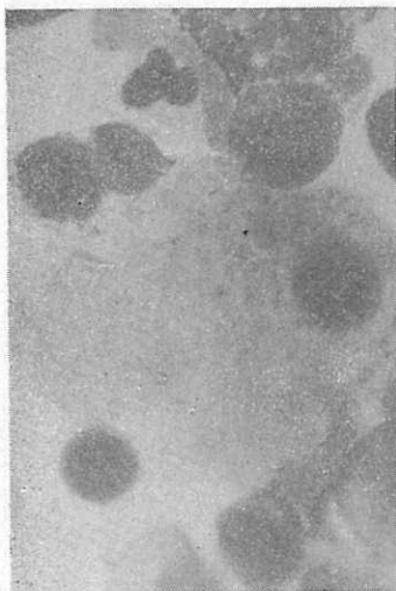
MICROF. 4. Basófilos de tejido.

ción del retículo linfóide y macrofágico, aparición de megaloblastos, sistemáticamente en algún momento de la enfermedad y, que llegó hasta porcentajes que recordaron a los de la anemia perniciosa y de la eritremia aguda, persistencia de megacariocitos fácilmente demostrados por nuestra técnica del cuadrado grueso y, en la sangre periférica anemia extrema, leucopenia a expensas de neutropenia y condiciones variables de las plaquetas. Estas características estarían lejos de definir un síndrome hematológico especial, pero el estudio más minucioso de los datos que nos sirven de común denominador demuestra:

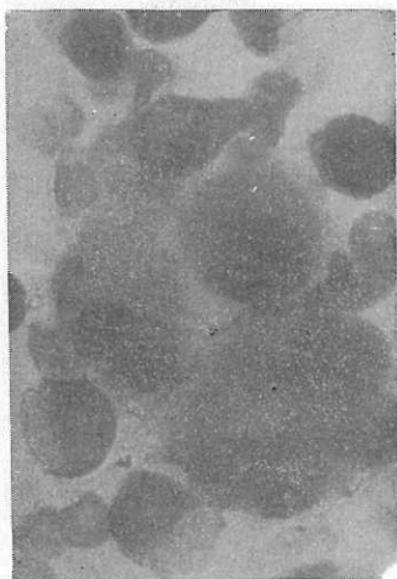
1. Evolución del número de elementos nucleados en ondas, muy aparente en uno de los casos R.J.
2. Número de megacariocitos normal o aumentado, salvo en el primer ca-

so estudiado, donde en uno de los mielogramas no hubo megacariocitos y, otro que en la actualidad tenemos en observación donde tampoco los hay.

3. Proliferación inicial, desordenada del sistema retículo-histiocitario que puede aun dar un cuadro de leucemia (casos J.M. y A.B.), ya que en dos casos hicimos el diagnóstico de leucemia reticular. Siendo imposible sin la ayuda de los datos proporcionados por las pruebas de mielocontrol al establecer el diagnóstico, ya que en un paciente hubo 89.4% de células embrionarias que se cali-



MICROF. 5. Policariocito muy patológico.



MICROF. 6. Agrupamiento de policariocitos de protoplasma granuloso.

ficaron provisionalmente como indiferenciadas (microfotografías 1, 2 y 3), por lo que se hizo el diagnóstico de leucemia.

4. Tendencia a la formación universal e indiscriminada de todas las células histioides y, caracteres francamente reticuloides de los derivados hemáticos. De manera que, aparecen basófilos de tejido que pueden alcanzar cantidades ponderables (0.3%) (microfotografía 4), policariocitos (microfotografía 5), que aun se ven en pequeños agrupamientos, conteniendo desde dos hasta muchos núcleos y, manifestando protoplasma finamente granuloso (microfotografía 6), fibroblastos y fibrocitos que pueden aun verse en pequeñas bandas (microfoto-

grafía 7), osteoblastos que frecuentemente presentan dos núcleos (microfotografía 8) y, que pueden también verse en grupos, condición poco usual. Plasmocitos y plasmoblastos con un marcado carácter reticular y mostrándose en grupos (microfotografía 9) y con vacuolas (microfotografía 10) dando todo un dibujo peculiarmente abigarrado a los frotis. A más de esto se agrega el carácter reticular de muchos de los elementos mieloides. Aparecen fácilmente metamielocitos gi-



MICROF. 7. Banda de fibroblastos y fibrocitos.



MICROF. 8. Osteoblasto muy patológico con marcado carácter reticular.

gantes de núcleo deforme, neutrófilos hipersegmentados que justifican por lo inusitado de su núcleo su origen reticular (microfotografía 11). En la serie roja nucleada, es donde se ven alteraciones madurativas más serias. Elementos monstruosos (microfotografía 12), nidos de eritroblastos, protoplasma hiperbasófilo, picnosis nucleares, etc.

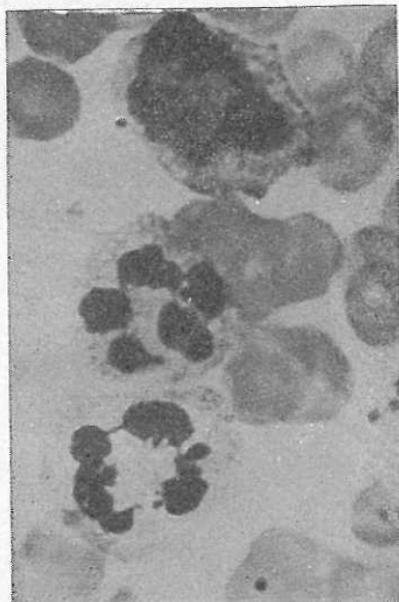
5. Especiales alteraciones del retículo donde la aparición ocasional de sincios de células indiferenciadas, mesenquimales hasta la presencia de macrófagos alterados, con núcleos excéntricos, pequeños, degenerados (microfotografía 13), y, de protoplasma lleno de los más diversos elementos extraños ingeridos; pigmento hemático, normoblastos, hematíes (microfotografías 14 y 15), plaque-



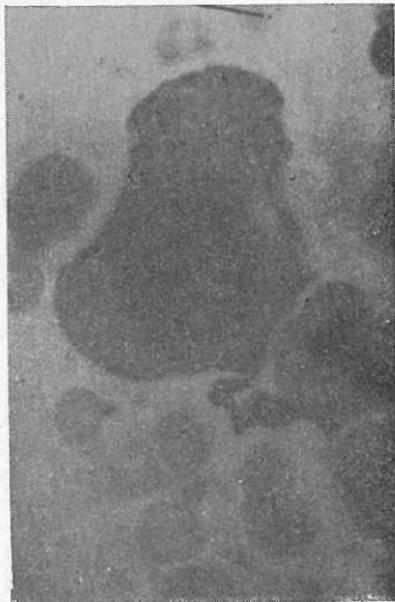
MICROF. 9. Plasmoblasto con acentuado carácter reticular.



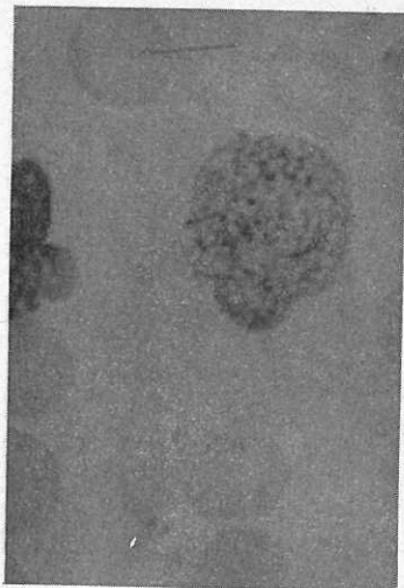
MICROF. 10. Plasmoblasto con vacuolas de tipo cristaloides en el protoplasma.



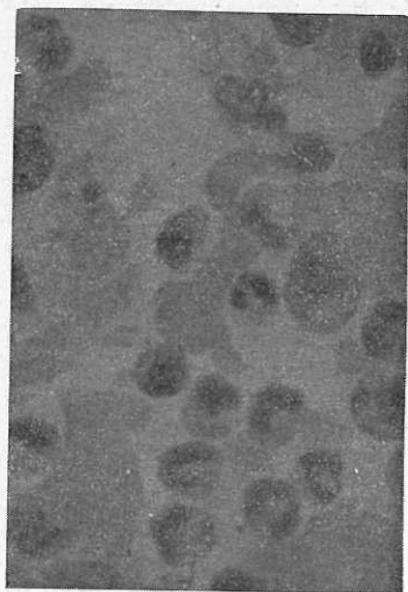
MICROF. 11. Neutrófilos hipersegmentados.



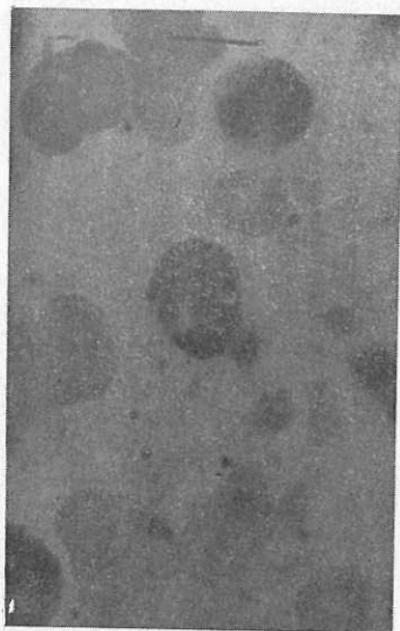
MICROF. 12. Promegaloblasto gigantesco.



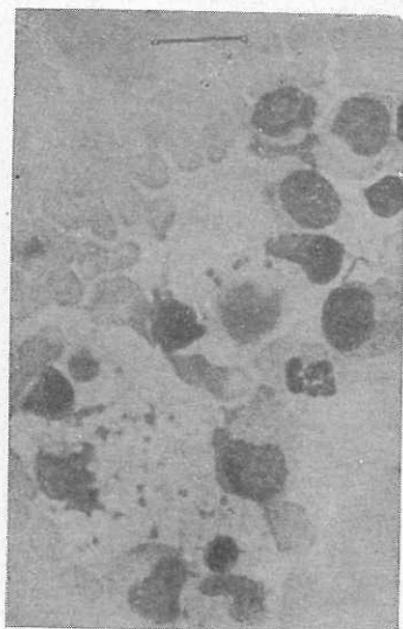
MICROF. 13. Macrófago degenerado.



MICROF. 14. Grupo de macrófagos en fagocitosis múltiple.

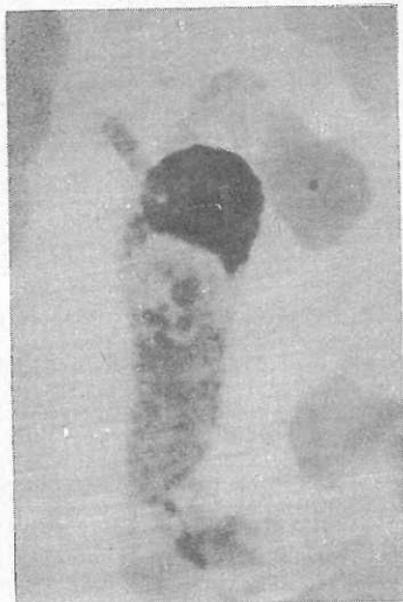


MICROF. 15. Macrófago múltiple y degenerado.

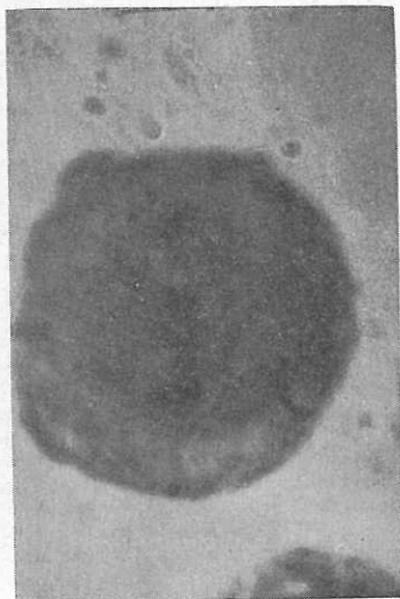


MICROF. 16. Macrófago en degeneración vacuolar.

tas, neutrófilos y aun linfocitos. A veces es tal la cantidad de pigmento fagocitado que se llega a sospechar histoplasmosis. El macrófago fácilmente llega a la degeneración vacuolar (microfotografía 16), que conduce a la desintegración de las células. El proceso de fagocitosis se hace aun aparente en las células endoteliales (microfotografía 17).



MICROF. 17. Célula endotelial gigantesca en fagocitosis.



MICROF. 18. Gran célula reticular linfoide muy patológica.

6. La morfología del retículo está muy alterada. Las células linfoides (microfotografía 18) son de núcleo grande, de estructura cromatínica laxa, con grandes nucleólos muy aparentes por su color azul pálido. Hay frecuente pseudopodia protoplásmica. Frecuentemente hay grupos de estas células.

7. Puede haber células de tamaño gigantesco con grandes nucleólos, protoplasma maculoso y, con gruesos pseudópodos protoplásmicos. Por último aparecen células reticulares que por la pequeñez de su núcleo, colocado excéntricamente en un protoplasma abundante, rico e irregularmente vacuolado, aun sugiere la posibilidad de que para completar este mosaico celular pueden existir algunas células de almacenamiento. Siendo esto, un último testigo de la proliferación universal del retículo.

En la sangre de estos pacientes debemos citar que, la anemia puede tener tipo macrocítico y existir normoblastos y aun megaloblastos, lo que haría pensar en el síndrome de Di Guglielmo.

En uno de los pacientes se notó la imagen de Arneth clara y persistentemente desviada a la derecha durante varios meses, con hallazgo de neutrófilos hipersegmentados del tipo de los pleocariocitos.

El cuadro clínico puede ser de tipo agudo, con fiebre, hemorragias y evolución fatal. En el crónico hay el cuadro predominante de una anemia progresiva. No se nota esplenomegalia y la evolución es medianamente modificada por la esplenectomía como sucedió en uno de nuestros casos; en dos enfermos se notó la existencia de síndrome de Plummer Vinson. En dos pacientes el principio revistió un carácter agudo para luego evolucionar a la cronicidad.

#### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

##### CASO CLÍNICO I

J. M., carpintero, de 22 años, tres meses antes de ingresar en el Hospital presenta: disfagia, odinofagia, disfonía de aparición brusca que cede durante 8 días con tratamiento médico, al cabo de los cuales aparecen nuevamente los síntomas anteriores, ahora acompañados de fiebre nocturna, no cuantificada, diaforesis intensa; 8 días después se añade a lo anterior palidez intensa en mucosas y piel; con esta sintomatología ingresa al Hospital en donde se agrega astenia, adinamia, fosfenos, mareos, lipotimias.

*Exploración física:* Enfermo pálido, adelgazado, 58 Kg., 1.70 m., 38°C, 128 pulsaciones, temblor en miembros inferiores, lengua saburral, abundante sialorrea, choque de la punta en 4° espacio intercostal izquierdo, visible; 1° y 2° ruidos alargados e intensos en foco mitral, soplo sistólico en foco aórtico. Hígado de 7 cm. en línea paraesternal, 5 cm. en línea media clavicular, 4 cm. en línea axilar anterior. Bazo también aumentado de volumen.

#### MIELOGRAMAS

	(1) (10-III-60)	(2) (29-III-60)	(3) (2-IV-60)	(4) (9-IV-60)
Elementos nucleados	..	180 000	125 000	165 000
Basófilos de tejido	0.0	0.0	0.0	0.0
Células reticulares macrofágicas	0.0	0.6	0.0	0.0
Células reticulares linfoides	0.0	0.2	2.4	0.0
Mieloblastos	0.0	0.6	0.0	2.2
Granulocitos	0.4	20.4	39.0	56.0
Agranulocitos	2.0	2.8	14.4	12.4
Eritroblastos	8.2	55.6	44.2	26.8
Megaloblastos	0.0	19.8	0.0	2.6
Megacariocitos	0.0	12.0	9.0	15.0
Células cepas	89.4			

## MIELOCONTROLES A FRIGORI

*Esplénico (2-IV-1960)*

	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
Elementos nucleados	125 000	52 000	160 000
Megacariocitos	9	0	19
Células embrionarias	2.4	0.6	10.6
Granulocitos	39.0	49.8	34.8
Agranulocitos	14.4	24.0	3.6
Eritroblastos	44.2	25.6	51.0

## MIELOCONTROLES A FRIGORI

*Hepático (9-IV-1960)*

	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
Elementos nucleados	160 000	105 000	78 000
Megacariocitos	15	13	3
Células embrionarias	2.2	2.8	3.2
Granulocitos	53.0	58.2	56.0
Agranulocitos	12.8	17.2	20.8
Eritroblastos	32.0	21.8	20.0

## BIOMETRIAS

Hematías	750 000	1 570 000	3 800 000	4 300 000
Hemoglobina	2.2	...	10.6	...
Hematocrito	6	11	0.0	...
Leucocitos	5 400	3 900	14 500	6 000
Neutrófilos	2 322	312	8 845	...

## CASO CLÍNICO 2

M. O. Hombre de 28 años de edad, durante los dos años anteriores a su ingreso al Hospital, presentó cuadros de dolor en mesogastrio, continuo sin irradiaciones, con exacerbaciones espontáneas tipo retortijón que se calmaban al defecar; vómitos de líquido amarillento con restos de alimentos, precedido de náuseas que calmaban también el dolor; edemas, cefalea, mareos, fosfenos que se repetían cada 3 meses. Dos meses antes de su internamiento en el Hospital aparece ictericia progresiva, acolia y coluria, diarrea, anorexia y astenia.

*Exploración física:* Enfermo adelgazado, icterico, soplo grado 2° en todos los focos, hígado y bazo no palpables, tensión arterial 100-60.

## MIELOGRAMAS

	(3-III-60) (1)	(12-III-60) (2)	(31-III-60) (3)
Elementos nucleados	460 000	400 000	84 000
Basófilos de tejido	0.0	0.0	0.0
Células reticulares macrofágicas	13.0	0.6	1.4
Células reticulares linfoides	0.0	1.6	1.2
Mieloblastos	0.2	0.4	1.2
Granulocitos	35.4	60.4	51.4
Agranulocitos	1.8	10.0	15.4
Eritroblastos	11.8	24.6	29.4
Megaloblastos	37.2	2.4	0.0
Megacariocitos	32	61	2

## MIELOCONTROLES A FRIGORI

	Antes	A los 30'	A los 90'
<b>ESPLÉNICO</b>			
Elementos nucleados	460 000	25 000	54 000
Megacariocitos	32	2	4
Células embrionarias	13.8	7.2	4.6
Granulocitos	35.4	44.4	59.8
Agranulocitos	1.8	25.0	6.2
Eritroblastos	49.0	23.4	29.4
<b>HEPÁTICO</b>			
Elementos nucleados	400 000	310 000	35 000
Megacariocitos	61	60	0
Células embrionarias	2.6	3.0	0.6
Células embrionarias	2.6	3.0	0.6
Granulocitos	63.4	45.6	60.6
Agranulocitos	7.0	6.8	14.2
Eritroblastos	27.0	44.6	24.6

## BIOMETRIAS

	(II-20-1960)	(III-2-1960)	(III-19-1960)	(III-30-1960)
Hematies	2 000 000	2 100 000	3 900 000	4 500 000
Hemoglobina	6.6	—	11	12
Hematocrito	18	19	—	42
Leucocitos	6 000	3 400	7 400	7 300
Neutrófilos	3 300	—	4 514	4 380

*Terapéutica.* Transfusiones 500 mgs. vitamina C, Vitamina B12, 100 mgs. sulfato ferroso. Suero glucosado.

*Alta voluntaria muy mejorado.*

### CASO CLÍNICO 3

R. O. H. Mujer de 32 años de edad, que principia su enfermedad 5 meses antes de su ingreso en el Hospital, con absceso glúteo lento en cicatrizar, disnea de medianos esfuerzos. Dos meses después aparece edema palpebral y parte inferior de piernas, fofenos y acufenos, astenia, adinamia, palpitations; al mes siguiente se añade anorexia marcada y vómitos de todos los alimentos que ingería; estreñimiento crónico con síndrome diarréico en una ocasión.

*Exploración física:* Enferma pálida, adelgazada con discreto edema palpebral, soplo sistólico mitral, soplo merosistólico tricuspídeo. Cuerda cólica palpable y dolorosa.

	(II-26-1958)	(III-6-1958)
Elementos nucleados	152 000	151 000
Basófilos de tejido	0.6	0.0
Células reticulares macrofágicas	4.4	1.8
Células reticulares linfoides	0.0	0.0
Mieloblastos	1.0	1.0
Granulocitos	26.0	37.2
Agranulocitos	16.0	8.8
Eritroblastos	52.0	51.2
Megaloblastos	0.0	0.0
Megacariocitos	0	13

### MIELOCONTROLES "A FRIGORI"

	(26-II-1958)		
	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
<b>HEPÁTICO</b>			
Elementos nucleados	152 000	10 000	17 000
Megacariocitos	0	0	0
Granulocitos	25.8	34.5	34.5
Células embrionarias	6.0	0.0	4.5
Agranulocitos	16.0	39.0	49.0
Eritroblastos	52.2	26.5	12.5

ESPLÉNICO	(6-III-1958)		
	Antes	A los 30'	A los 90'
Elementos nucleados	151 000	145 000	54 000
Megacariocitos	13	1	1
Granulocitos	37.2	32.4	24.4
Células embrionarias	2.8	2.8	4.8
Agranulocitos	8.8	40.0	30.0
Eritroblastos	51.2	24.8	40.8

## BIOMETRIAS

	(II-15-1958)	(II-25-1958)	(III-3-1958)
Hematies	1 500 000	750 000	820 000
Hemoglobina	2.9	1.2	1.2
Hematocrito	10	7	8
Leucocitos	2 000	1 800	4 400
Neutrófilos	800	486	Ret. 0.0
	(III-5-1958)	(III-13-1958)	
Hematies	1 060 000	870 000	
Hemoglobina	2.2	—	
Hematocrito	0.0	—	
Leucocitos	1 600	1 900	
Neutrófilos	750	—	

*Tratamiento:* Vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, penicilina, sulfato ferroso, dos transfusiones 80 a 100 mgs. de cortisona al día, cloruro de potasio 0.5

## CASO CLÍNICO 4

A. B. Profesionista de 75 años, que principia con anemia de 11.6 Hb., 3 700 000 Hematies, Hematocrito 32., Leucocitos 6 200, neutrófilos 2 790, desviación a la derecha de la Imagen de Arneth. La anemia es progresiva y en ondas; 45 días después aparece bronconcumonia, leucocitosis neutrófila, persistencia de desviación a la derecha de la Imagen de Arneth y presencia de normoblastos.

## MIELOGRAMAS

	(VIII-22-1959)	(IX-5-1959)	(IV-4-1960)
	(1)	(2)	(3)
Elementos nucleados	238 000	812 000	192 000
Basófilos de tejido	0.0	0.0	0.0
Células reticulares macrofágicas	0.0	0.6	0.2

Células reticulares linfoides	29.6	12.6	4.0
Mieloblastos	2.2	3.0	2.8
Granulocitos	57.8	74.0	69.4
Agranulocitos	6.2	4.2	10.0
Eritroblastos	4.2	3.6	13.6
Megaloblastos	0.0	2.0	0.0
Megacariocitos	15	85	17
Elementos nucleados	714 000		
Basófilos de tejido	0.0		
Células reticulares macrofágicas	8.8		
Células reticulares linfoides	13.8		
Mieloblastos	2.0		
Granulocitos	71.0		
Agranulocitos	1.8		
Eritroblastos	2.6		
Megaloblastos	0.0		
Megacariocitos	19		

## MIELOCONTROLES "A FRIGORI"

## ESPLÉNICO

Elementos nucleados	714 000	19 000	260 000
Megacariocitos	19	0	16
Células embrionarias	22.6	13.4	27.4
Granulocitos	73.0	65.0	68.0
Agranulocitos	1.8	20.2	4.4
Eritroblastos	2.6	1.4	0.2

## BIOMETRIAS

	(VII-27-1959)	(VIII-14-1959)	(VIII-21-1959)	(IX-11-1959)
Hemáticas	3 700 000	3 140 000	2 410 000	2 900 000
Hemoglobina	11.6	9.2	8.2	9.3
Hematocrito	32	28	23	9.3
Leucocitos	6 200	5 100	5 100	16 100
Neutrófilos	3 069	2 193	2 346	11 914
Plaquetas			193 000	296 000
	(IX-11-1959)	(IX-18-1959)	(IX-25-1959)	(X-3-1959)
Hemáticas	3 500 000	4 010 000	3 450 000	3 740 000
Hemoglobina	9.9	9.9	9.9	11.7
Leucocitos	5 800	9 600	5 900	7 200
Neutrófilos	406 000	7 200	2 950	4 788
Plaquetas	406 000		338 000	329 000
Elementos nucleados		714 000	19 000	260 000

	(X-9-1959)	(X-16-1959)	(XI-6-1959)	(XI-30-1959)
Hematías	4 620 000	4 020 000	3 250 000	3 740 000
Hemoglobina	11.5	9.1	8.3	11.8
Leucocitos	7 900	6 300	7 400	8 800
Neutrófilos	4 700	4 095	6 142	7 040
Plaquetas	296 000	370 000	208 000	239 000
	(XII-19-1959)	(I-30-1960)	(III-5-1960)	(III-29-1960)
Hematías	3 450 000	3 560 000	2 830 000	3 090 000
Hemoglobina	11.7	12	9.3	9.3
Hematocrito	—	—	—	—
Leucocitos	7 700	6 500	5 700	4 700
Neutrófilos	5 891	3 932	3 762	1 809
Plaquetas	290 000	—	396 000	272 000

Transfusiones, cortisona, extracto hepático crudo. Continúa igual hasta la fecha.

#### CASO CLÍNICO 5

R. J. Joven de 14 años de edad, estudiante. Un hermano muerto icterico Principia su padecimiento 18 meses antes con epistaxis que se presenta cada 15 ó 30 días, llegando a ser necesario internarlo en un sanatorio, donde fue tratado con extracto hepático y antiparasitarios. En la época en que se interna en el Hospital presenta: palidez marcada, mareos, astenia, adinamia, cefalea, evacuaciones diarréicas en número de cuatro al día. Hígado y bazo dentro de límites normales.

#### MIELOGRAMAS

	(II-19-1958) (1)	(I-7-1959) (2)	(II-3-1959) (3)	(II-18-1959) (4)
Elementos nucleados	425 000	58 000	392 000	374 000
Basófilos de tejido	0.3	0.0	0.0	0.0
Células reticulares macrofágicas	2.1	1.8	0.0	0.0
Células reticulares linfoides	0.5	0.6	4.2	2.2
Mieloblastos	1.3	1.2	3.2	3.4
Granulocitos	38.0	40.0	27.0	39.8
Agranulocitos	6.6	27.6	6.2	3.8
Eritroblastos	42.8	27.2	56.6	45.8
Megaloblastos	8.4	1.6	2.8	5.0
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	10	3	14	15

	(II-19-1959) (5)	(IV-4-1959) (6)	(IV-6-1959) (7)	(IV-25-1959) (8)
Elementos nucleados	598 000	1 100 000	810 000	90 000
Basófilos de tejido	0.0	0.0	0.0	0.0
Células reticulares				
Macrofágicas	1.4	0.0	0.2	0.0
Células reticulares				
Linfoides	1.6	1.2	0.2	0.0
Mieloblastos	4.6	4.2	4.4	3.8
Granulocitos	40.2	23.8	52.8	62.6
Agranulocitos	5.8	6.4	1.8	18.8
Eritroblastos	42.8	62.8	39.8	13.8
Megaloblastos	3.8	1.6	0.8	1.0
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	18	17	17	0
	(V-7-1959)	(VI-1-1959)	(VII-10-1959)	
Elementos nucleados	480 000	800 000	400 000	
Basófilos de tejido	0.0	0.0	0.2	
Células reticulares				
macrofágicas	5.4	0.8	0.0	
Células reticulares				
linfoides	1.4	0.0	1.2	
Mieloblastos	1.0	1.4	0.6	
Granulocitos	34.2	36.2	16.0	
Agranulocitos	4.2	4.8	49.2	
Eritroblastos	53.8	55.0	32.8	
Megaloblastos	0.0	1.8	0.0	
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	20	15	1	

## MIELOGRAMAS

	(VIII-20-1959)	(VIII-25-1959)
Elementos nucleados	4 000	38 000
Basófilos de tejido	0.0	0.0
Células reticulares		
macrofágicas	0.0	0.6
Células reticulares		
linfoides	0.0	0.4
Mieloblastos	0.0	0.0
Granulocitos	43.5	28.4
Agranulocitos	54.5	33.8
Eritroblastos	2.0	36.8
Megaloblastos	0.0	0
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	0	0

## MIELOCONTROLES "A FRIGORI"

(II-18-1959)			
	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
<b>ESPLÉNICO</b>			
Elementos nucleados	374 000	7 000	150 000
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	15	0	2
Células embrionarias	5.6	3.5	3.2
Granulocitos	39.8	46.0	41.0
Agranulocitos	3.8	49.5	11.0
Eritroblastos	50.8	1.0	44.8
(II-19-1959)			
	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
<b>HEPÁTICO</b>			
Elementos nucleados	598 000	40 000	40 000
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	18	1	0
Células embrionarias	7.6	2.6	8.6
Granulocitos	40.8	49.6	42.4
Agranulocitos	5.0	15.4	12.4
Eritroblastos	46.6	32.4	36.6
(IV-6-1959)			
	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
<b>ESPLÉNICO</b>			
Elementos nucleados	810 000	20 000	270 000
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	17	0	10
Células embrionarias	1.0	0.8	3.6
Granulocitos	57.2	45.4	62.8
Agranulocitos	1.8	22.6	18.8
Eritroblastos	40.0	31.2	14.8

## MIELOCONTROLES "A FRIGORI"

(VIII-10-1959)			
	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
<b>HEPÁTICO</b>			
Elementos nucleados	20 000	—	8 000
Megacariocitos por mm <sup>3</sup>	1	0	0
Células embrionarias	16.0	28.0	33.5
Granulocitos	49.2	50.0	57.0
Agranulocitos	32.8	21.5	6.0
Eritroblastos	2.0	0.5	3.5

	(25-VIII-1959)		
	<i>Antes</i>	<i>A los 30'</i>	<i>A los 90'</i>
<b>HEPÁTICO</b>			
Elementos nucleados	38 000	12 000	20 000
Megacariocitos por mm. <sup>3</sup>	0	0	0
Células embrionarias	28.4	28.0	22.8
Granulocitos	32.8	52.5	60.4
Agranulocitos	36.8	19.0	15.0
Eritroblastos	2.0	0.5	1.8

## BIOMETRIAS

	(16-XII-1958)	(9-I-1959)	(12-I-1959)	(20-I-1959)
Hematías	1 510 000	1 230 000	1 620 000	1 670 000
Hemoglobina	4.4	4.4	—	4.4
Hematocrito	13	14	16	—
Leucocitos	3 400	—	2 700	2 700
Neutrófilos	714	—	—	1 134
Plaquetas	—	—	—	57 000
	(30-I-1959)	(6-II-1959)	(18-II-1959)	(20-II-1959)
Hematías	1 780 000	1 830 000	1 850 000	1 750 000
Hemoglobina	4.6	—	5	—
Hematocrito	—	—	19	18
Leucocitos	2 900	3 200	2 600	1 800
Neutrófilos	1 102	1 070	858	702
Plaquetas	—	—	—	64 000
	(21-IV-1959)	(9-IV-1959)	(27-IV-1959)	(11-VI-1959)
Hematías	1 800 000	1 760 000	1 800 000	2 600 000
Hemoglobina	5	4.7	5.8	8.2
Hematocrito	18	—	16	26
Leucocitos	2 700	2 300	2 200	3 100
Neutrófilos	486	460	550	1 860
Plaquetas	—	56 000	—	65 000
	(16-VI-1959)	(20-VI-1959)	(27-VI-1959)	(13-VII-1959)
Hematías	2 930 000	2 900 000	2 700 000	2 520 000
Hemoglobina	8.4	8.2	6.8	8.2
Hematocrito	24	24	—	24
Leucocitos	3 70	3 600	2 300	2 400
Neutrófilos	1 813	1 368	299	408
Plaquetas	87 000	98 000	172 000	100 000
	(23-VII-1959)	(31-VII-1959)	(18-VIII-1959)	
Hematías	2 470 000	2 450 000	3 100 000	
Hemoglobina	7.6	7	8	
Hematocrito	26	25	29	
Leucocitos	3 000	2 800	4 200	
Neutrófilos	630	336	756	
Plaquetas	100 000	110 000	105 000	

R. J. Joven de 14 años, estudiante. Un hermano muerto icterico. Principia con epistaxis, 18 meses antes de su ingreso al hospital que se presentan cada 15 ó 30 días, llegando a ser necesario internarlo en un sanatorio, donde fue tratado con extracto hepático y antiparasitarios. En la época en que se interna en el hospital presenta: palidez marcada, mareos, astenia, adinamia, cefalea, evacuaciones diarréicas en número de cuatro al día,

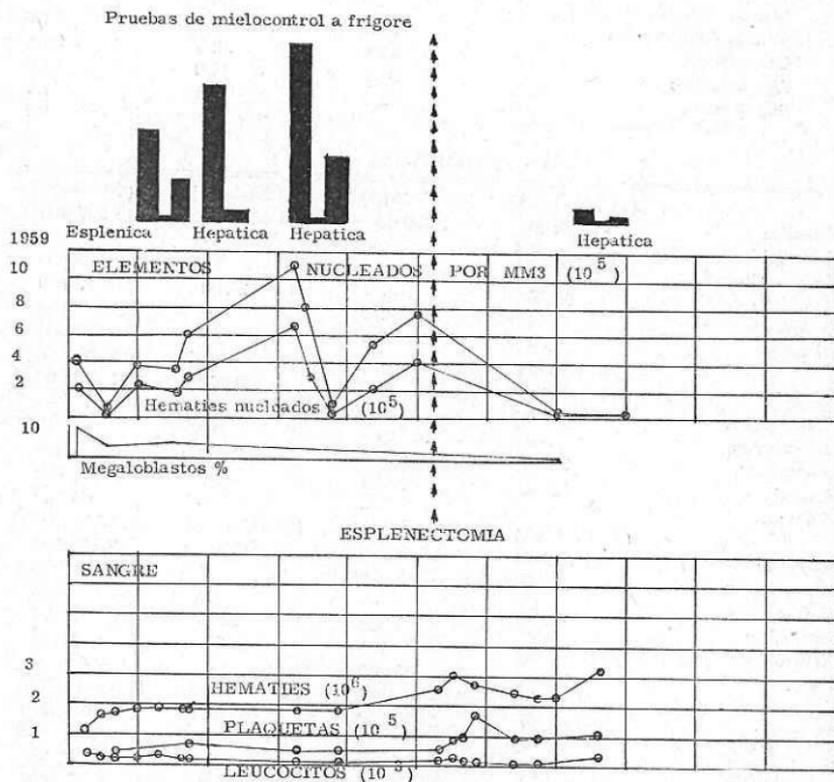


Fig. 2. Gráfica de la evolución de las condiciones de la medula y de la sangre periférica en un paciente de pan-hiper-reticulismo.

hígado y bazo dentro de límites normales; anemia de 1 210 000; reticulocitosis, 5%; leucopenia, 2 960; quistes de *Giardia lamblia*. Medula ósea como se ve en la serie de mielogramas desde enero de 1959 hasta la esplenectomía cinco meses después, observan una manifiesta onda que lleva desde 55 000 elmntos nucleados hasta 1 100 000, haciéndose esta variación a expensas de la serie roja nucleada, que predominan en los mielogramas y con persistencia de megaloblastos que en los primeros mielogramas alcanzan hasta 7.9% y que persistieron durante todas las observaciones; en sangre periférica se encuen-

tra una anemia en ocasiones de 1 000 000, neutropenia muy acentuada, mediana plaquetopenia.

Se esplenectomiza con éxito, apareciendo una insuficiencia medular después de la esplenectomía. Se hacen 4 pruebas de mielocontrol a *frigori* una esplénica y 3 hepáticas que continúan revelando hipocelularidad. El día 2 de junio de 1960 el enfermo clínicamente parece mejorado, sin embargo, hay anemia de 2 700 000, leucopenia de 2 300 y plaquetopenia 172 000 y la medula ósea tiene 115 000 elementos nucleados y continúa con el síndrome de hiper-pan-reticulismo.

En este caso como se ve que aunque la esplenectomía frenó la intensidad el proceso no detuvo su evolución que parece tender hacia la mieloesclerosis.

De un último caso que estudiamos por galantería del Dr. Martínez Cortés y, que actualmente está en evolución corresponden algunas de las microfotografías expuestas; hemos encontrado en la sangre periférica de esta enferma células reticulares y mieloblastos, haciendo la diferenciación con una eritroleucemia muy difícil, basando nuestro diagnóstico en la proliferación múltiple del retículo con los caracteres ya señalados, así como en las pruebas de mielocontrol a *frigori* que muestran hipocelularidad.

#### DISCUSIÓN

Al considerar estos hechos que parecen corresponder a un síndrome hematológico especial, viene a la mente la posibilidad de confusión con la leucemia reticular. En 50 pacientes con leucemia reticular, observamos los siguientes datos: el por ciento de células reticulares leucémicas, es casi sin excepción muy elevado; media aritmética de 63%, en algunos pacientes con iniciación megalo-blástica estuvieron en poca proporción, pero, posteriormente se ven en el curso de pocas semanas subir a las cercanías del 100%. Ocasionalmente se ven marcrófagos. Es habitual el hallazgo de células monstruosas, multinucleadas, gigantes, de aspecto sarcomatoso con vacuolización nuclear y protoplásmica en sacabocado y, sobre todo, el hallazgo de bastoncillos de Auer.

Hay un ataque selectivo de los megacariocitos, al grado que, en nuestro grupo de pacientes la cifra media de ellos fue sólo de 4.1 por mm.<sup>3</sup>, a pesar de que un caso tuvo 82 por mm.<sup>3</sup>, lo que alteró la media aritmética, pero no hay la riqueza y polimorfismo que existe en el pan-hiper-reticulismo.

En estas leucemias la evolución es rápidamente mortal. La mayoría de los casos observados tiene un cuadro clínico diferente, preferentemente con profundos trastornos hemorrágicos y grave estado de intoxicación.

Las pruebas de mielocontrol parecen ser de un valor fundamental. Solamente en una leucemia mioleide crónica hemos visto prueba hepática y esplénica de franca hipocelularidad, de más del 30% de la cifra inicial; pero en tal caso, no hay posibilidad de confusión diagnóstica (figura 3).

Hasta la fecha hemos practicado en diferentes leucemias un total de 35 pruebas de mielocontrol, de las que 15 son adrenalínicas y 20 *a frigori*.

En cuatro reticulosis agudas hemos visto, en una prueba de hipercelularidad precoz otra de hipercelularidad sostenida y dos sin cambios.

### PRUEBAS DE MIELOCONTROL EN LEUCEMIAS MIELOIDES.

Practicadas ambas en el mismo paciente.

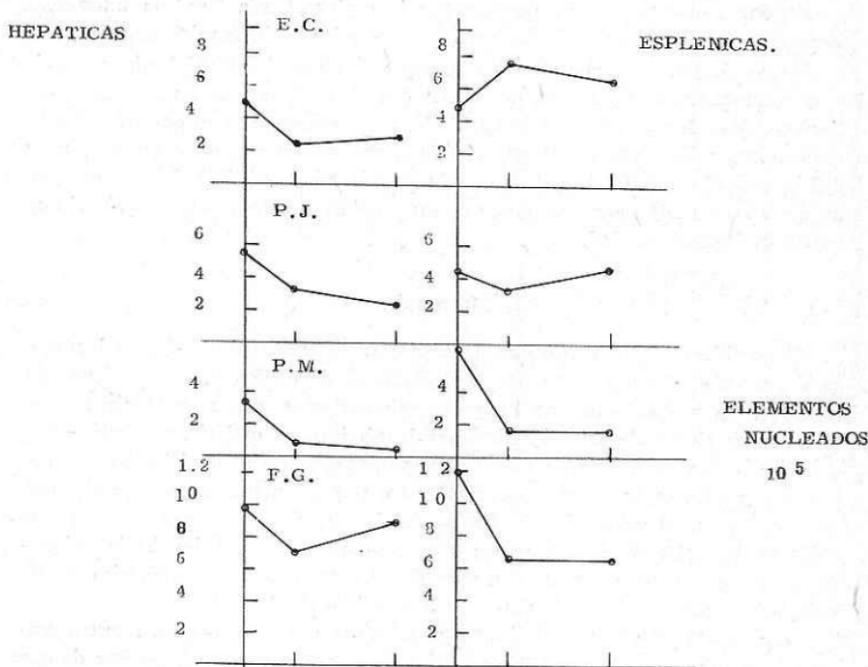


FIG. 3. Resultado obtenido por las pruebas de mielocontrol hepático y esplénico *a frigori* en 4 pacientes con leucemia mieloide crónica.

De las pruebas conjuntas obtenidas de las diferentes leucemias se ven los siguientes datos: predominio de pruebas sin cambios (34%), pruebas con hipocelularidad (24%), con hipercelularidad (20%).

Podría confundirse el proceso con una anemia perniciosa por la presencia de la anemia macrocítica y de megaloblastos en la médula. Pero, en estos casos



Llega a nuestra mente, el que, el hiperesplenismo podría determinar esta hiperplasia reticular desordenada. Para confrontar esto, en 135 pruebas adrenalinicas de hiperesplenismo, calculamos el valor medio de células reticulares que fue muy bajo 0.45% y el de plasmocitos que igualmente fue normal 0.83% (Sánchez Yllades y Cabildo).<sup>3</sup>

Igualmente la revisión de 101 pruebas hepáticas y esplénicas *a frigori* con hipocelularidad precoz o sostenida muestran que las células reticulares macrofágicas tienen una media de 1.5%, las células reticulares linfoides de 0.7% y, una ligera elevación de plasmocitos con media de 2.15%. De manera que esto no es patrimonio del hiperesplenismo.

En la literatura médica se encuentran múltiples conceptos sobre los padecimientos del retículo histiocitario, que es conveniente rápidamente enseñar para la correcta colocación de este síndrome de hiper-pan-reticulismo. Cazal<sup>1</sup> divide las reticulopatías en tres grandes grupos: las de una causa tóxica o infecciosa conocida, que son las reticulitis, las reticulosis donde quedan incluidos los procesos leucémicos y, los procesos tumorales o reticulomas.

Las reticulosis histiocitarias tienen como todo proceso de tipo leucémico dos formas: la hipocítica o aleucémica y la hipercítica o leucémica. Señala que los elementos retículo-histiocitarios evolucionan hacia formas gigantes produciéndose todos los tipos de ellas, en la reticulosis histiomonocitaria, pero no se señala esa proliferación múltiple abigarrada que nosotros encontramos en los 5 casos que hemos visto a la fecha. La hiperplasia reticular puede determinar la aparición de fibrocitos. Se ven con frecuencia plasmocitos y otras veces desviación hacia reticulosis lipóidica. La evolución fatal puede ser en el curso sobragudo de pocas semanas y haber casos crónicos de evolución en años. El diagnóstico puede ser hecho por la biopsia punción.

Indudablemente que el pan-hiper-reticulismo se acerca mucho a este concepto de Cazal, pero considerablemente amplificado y, además, ayudado el diagnóstico por las pruebas de miocontrol *a frigori*.

Heilmeyer<sup>14</sup> cita la que se ha llamado reticulosis poliblastica, donde aparecen células diferentes no sólo del tipo hemático, sino aun del tejido conjuntivo sin precisar en su obra cuáles células del tejido conjuntivo y cuál es el cuadro clínico y evolutivo del paciente. Cita, sin embargo, la historia clínica de un caso diagnosticado de retotelsarcoma de Lubbers, que a la autopsia demostró este diagnóstico en un ganglio crecido, donde en partes del tumor había células siniciales del retículo, entre cuyos espacios se encontraron células hemáticas y, en otro francos caracteres de tejido medular.

Damesheck<sup>15</sup> considera como síndromes mieloproliferativos los procesos de causa no conocida, no sólo de elementos de serie hemática, sino de otras células derivadas del retículo. La especial característica es que, existen entre los diferentes síndromes mieloproliferativos, estados transicionales o aun cambios de

eritremia a leucemia por ejemplo, haciendo el diagnóstico particularmente difícil y además dando una carta de naturalización muy especial a estos síndromes.

Los primeros casos correspondieron a pacientes con policitemia que después de años de evolución mostraron leucemias mieloides. Después se señalaron casos de esclerosis medular con gran esplenomegalia y, en la sangre leucocitos inmaduros, aun mieloblastos y eritroblastos, ocasionalmente megaloblastos. Este padecimiento como es bien sabido ha sido designado con diferentes términos, proponiendo Dameshek, el de metaplasia mieloide con mioesclerosis.

Se citan entre estos síndromes proliferativos, las eritroleucemias, y el mismo autor agrega la posibilidad de una trombocitemia primitiva que puede aparecer en el curso de la policitemia.

La eritremia aguda presenta anomalías de los hematíes nucleados y, pasan por tres fases:

La inicial o eritrémica, una fase mixta leucémica y eritroblástica y una fase terminal de leucemia pura.

J. Bernard<sup>16</sup> cita la reticulosis histiocitaria aguda maligna y frecuentemente la considera con cuadro leucémico y, cree que las células gigantes encontradas derivan de la fusión de histiocitos y tienen poder fagocitario.

Hayhoe F. G. J.,<sup>17</sup> cita la reticuloendoteliosis leucémica como una enfermedad rara. Señala la presencia de células gigantes en diversas vísceras por lo que podría llamarse al padecimiento "reticulosis de células gigantes".

Neumark<sup>18</sup> señala la presencia de osteoblastos y osteoclastos únicamente en la enfermedad de Paget.

#### RESUMEN

No creemos haber encontrado una enfermedad nueva, únicamente consideramos que la presentación de estos casos, viene a unificar más el criterio de síndromes mieloproliferativos y que, al mismo tiempo, se les da una mayor extensión, ya que, como síndrome mieloproliferativo consideramos el crecimiento desordenado universal del retículo, que hace acto de presencia en todas y cada una de sus células derivadas. Citamos el hecho importante del hallazgo sistemático de megaloblastos en todos nuestros pacientes, en pequeños o altos porcentajes. De hiperplasia del retículo macrofágico con aumento de su intensidad fagocitaria y aparición de formas degenerativas. El hallazgo ocasional de macrófagos que recuerdan por su aspecto los de las enfermedades por almacenamiento. El sistemático encuentro de policariocitos que pueden aun aparecer en grupos y, en fin toda esa serie de alteraciones morfológicas de la medula que encontramos habitualmente hiperplásica. Señalamos también como importante el que las pruebas de mielocontrol *a frigori* hepática y esplénica, en 5 pacientes son sistemáticamente demostrativas de un frenamiento sobre la medula ósea.

El que el diagnóstico del padecimiento pueda ser confundido con el de una

leucemia reticular aguda, con una anemia perniciosa y, con una aplasia medular. Ultimo caso en que la prueba de mielocontrol tiene un valor definitivo.

Llámanos la atención que, en el curso de este año, hayamos podido hacer la demostración de cuatro casos. También debe a título de conclusión, señalarse el hecho de que, en dos de los enfermos, hemos encontrado un cuadro evolutivo agudo, mientras que en los demás una evolución crónica. En el único esplenectomizado, la esplenectomía benefició al paciente únicamente en que disminuyó la intensidad de la proliferación medular sin que por eso desapareciera el cuadro de pan-hiper-reticulismo.

#### REFERENCIAS

1. Cazal P.: *Las reticulopatías*. Edi. Morata, Madrid, 1946.
2. Sánchez Yllades L.: *Comentario al trabajo Anemia hemolítica y agenesia vesicular*. Anzures M. E. Rev. de Gastroenterología de Méx. XVI-357, 1952.
3. Sánchez Yllades L., Cabildo O.: *El mielocontrol adrenalínico, una probable prueba del funcionamiento esplénico*. Rev. de Gastroenterología de Méx. XXI-133-1956.
4. Sánchez Yllades L., Riego V., García M.: *Estudios bioestadísticos de la médula ósea en las insuficiencias medulares*. Proceedings of the Seventh International Congress of the International Society of Hematology. (Rome, 7-13, September 1958).
5. Sánchez Yllades L., Riego V., García M.: *Las pruebas funcionales directas de la médula ósea*. Trabajo en publicación. VII Congreso Internacional de Hematología, Tokio, 1960.
6. Beer A. G.: *Über die nerös-humorale Regulation des Blutes*. Fol. haemat. 66-222, 1942.
7. Papilian V. und St. J. Jianu.: *Der Einfluss des vegetativen Systems auf das Knochenmark*. Virchows Arch. 264-361, 1927.
8. Hoff F.: *Über die zentralnervöse Regulation*. Fichr. Neur. 8-299, 1936.
9. Lauda E.: *Die Milz-ein inkretorisches Organ*. Bibl. haemat. 3-3-21-S. Karger, Basel, New York, 1955.
10. Heilmeyer L.: *Examen del funcionamiento de la leucogénesis de la médula ósea*. Jornadas Cito hematológicas, Guadalajara, Méx., Septiembre, 1956.
11. Avezzu G.: *Osservazioni sperimentali sul blocco midollare splenogeno*. Haematologia. 36-776, 1952.
12. Bock H. E., Frenzel B.: *Splenogene Kochenmarkshemmung*. Klin. Wschr. 17-1315, 1936.
13. Komiya E.: *Zahlenverschiebungen der leukozyten (leukozytose and Leukopenia)*. Handbuch der gesamten Hämatologie. Band 11, 1959, Verlag von Urban & Schwarzenberg.
14. Heilmeyer L., Begemann H.: *Handbuch Der Inneren Medizin*. Springer-Verlag. Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1951.
15. Damesheck W.: *Some Speculations of the Myeloproliferative Syndromes*. Blood, VI-372, 1951.
16. Bernard J.: *Maladies du Sang et des Organes Hématopoïétiques*. Edic. Flammarion, 1948.
17. Hayhoe F. G. J.: *Leukemia research and clinical practice*. Churchill Ltd. London, 1960.
18. Neumark, E.: *Giant Cell Reticulosis*. VII Congresso Della Societa Internazionale di Ematologia, 351, 1958.