

AVANCES RECIENTES EN HEMATOLOGIA¹

I

INTRODUCCION

DR. LUIS SÁNCHEZ MEDAL²

NO HACE mucho tiempo el estudio hematológico de un paciente se circunscribía a averiguar el número y la calidad de las células hemáticas presentes en su sangre y en su médula ósea. En los últimos 20 años ha ocurrido un cambio casi radical de esa etapa puramente morfológica a la fisiológica que actualmente predomina en el campo de la Hematología, cambio que ha ido aparejado a una ampliación notable en sus horizontes. En Hematología, al igual que en otras ramas de la Medicina, el ritmo de la investigación es tan rápido que, en algunos de sus capítulos, los conocimientos se han venido incrementando en forma exponencial y ha obligado a los científicos a reducir el campo de su interés y de su estudio. Como consecuencia de esta expansión han nacido las subespecializaciones y quien trata de conservar un equilibrio en sus conocimientos y en su interés por todos los ángulos de la Hematología, frecuentemente se en-

cuentra con que no puede estar enterado de todos los avances que se realizan en las subespecialidades, ni puede comprender en su totalidad el lenguaje de los expertos en una subespecialidad. Los hematólogos se han venido fraccionando y, conforme se acentúa el interés de un científico en una subespecialidad, su liga con la Hematología en conjunto se reduce. El trabajo en equipo, prácticamente indispensable desde hace varias décadas para el ejercicio de la profesión médica, se ha vuelto necesario ya también para el ejercicio de las especialidades y un solo individuo no puede, ahora, realizar todas las técnicas conocidas ni resolver correctamente, a la luz de los conocimientos actuales, todos los problemas diagnósticos y terapéuticos de un enfermo hematológico. Esta incapacidad para abarcar no sólo toda la Medicina, sino siquiera la porción de ella comprendida por una especialidad, confieren valor y utilidad particulares a las sesiones de revisión de los avances recientes como la de hoy, que periódicamente lleva a cabo nuestra Corporación.

¹ Simposio presentado en la sesión ordinaria del 23 de noviembre de 1966.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

II

AVANCES RECIENTES EN ERITROPOYESIS Y ANEMIAS¹DR. LUIS SÁNCHEZ MEDAL²

EN LOS ÚLTIMOS diez años ha habido progreso importantes en los conocimientos sobre regulación de la eritropoyesis y etiopatogenia, diagnóstico, tratamiento y profilaxis de las anemias. Los aspectos relativos a medicina preventiva fueron motivo de una comunicación reciente a la Academia Nacional de Medicina y por ello no serán tratados ahora.¹

Regulación de la eritropoyesis. Las investigaciones modernas sobre regulación de la eritropoyesis se iniciaron con las observaciones de Reissman² y Erslev³ que comprobaron la hipótesis de Carnot y Deflandre⁴ de que la sangre de los individuos anémicos o hipóxicos contiene una substancia con actividad eritropoyética, que se denominó eritropoyetina. A partir de los estudios de Reissman y Erslev se han realizado muy numerosas investigaciones acerca de la eritropoyetina y del efecto de la hipoxia sobre la eritropoyesis. Las conclusiones más importantes derivadas de las mismas son:^{5, 6}

1. La hipoxia, "entendida como el estado resultante del desequilibrio entre suministro y demandas de oxígeno a nivel tisular" por déficit en aquél, da lugar a la producción de eritropoyetina.

2. La eritropoyetina se encuentra presente en el suero y en la orina de seres humanos y de animales en estado de hipoxia, cualquiera que sea el mecanismo de producción de la hipoxia.

3. La administración de eritropoyetina a ratas, ratones, conejos y otros animales de laboratorio produce policitemia y reticulocitosis, acelera la cinética del hierro y aumenta la incorporación del hierro a la hemoglobina.

4. La eritropoyetina está presente en el individuo normal⁷ y no sólo en el hipóxico, y juega un papel importante en la regulación de la eritropoyesis; la inyección de antieritropoyetina a animales normales produce abatimiento de la eritropoyesis y anemia.⁸

5. Si bien se llegó a considerar que el riñón constituía el principal órgano productor de eritropoyetina, diversos investigadores han demostrado recientemente que aquélla continúa produciéndose en cantidades significativas aún en ausencia de ambos riñones^{9, 10} lo que pone de manifiesto que otros órganos, no identificados aún, son pro-

¹ Presentado en el simposio sobre "Avances recientes en Hematología", en la sesión ordinaria del 23 de noviembre de 1966.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

ductores importantes de dicha hormona.

El punto que no ha podido ser aclarado aún, es la magnitud de la participación de la eritropoyetina en la regulación de la eritropoyesis. Para la mayoría de los investigadores la eritropoyetina constituye el único factor regulador de aquélla.¹¹ Esta hipótesis, sin embargo, no toma en consideración en forma cabal algunos hechos, tales como la mayor producción eritrocítica en el varón que en la mujer, y en los sujetos con hemólisis compensada. En mi opinión la hipótesis simplista que atribuye la regulación de todo un proceso biológico a una sola sustancia es errónea, y los hechos antes mencionados, unidos a otros datos clínicos y experimentales¹²⁻¹⁶ indican que muy probablemente la eritropoyesis, en condiciones normales y patológicas, está regulada, no sólo por la eritropoyetina sino también por productos liberados al destruirse los glóbulos rojos y por los andrógenos.¹³⁻¹⁶

Etiopatogenia de la anemia. En este capítulo el avance más extenso está constituido por la demostración e identificación de un grupo amplio de anemias que obedece a alteraciones genéticas diversas: en la constitución de la hemoglobina, en la composición enzimática de los eritrocitos y aún en los componentes del plasma, como en el caso de la ausencia genética de transferrina.^{11, 18}

De importancia práctica, mayor aún que lo anterior, es el reconocimiento de las propiedades iatrogénicas de numerosos medicamentos y sustancias capaces de provocar aplasia pura de serie

roja, anemia aplásica, anemia megaloblástica y anemia hemolítica. El número de medicamentos con tales propiedades iatrogénicas es grande e imposible es hacer en esta comunicación la relación de todas ellas.¹⁹ En un trabajo reciente se señalaron los más importantes entre los capaces de provocar los 3 primeros tipos de anemia.¹ En lo que respecta a la última, parece necesario llamar la atención sobre los reportes recientes de anemia hemolítica consecutiva a la administración de penicilina²⁰ y de metildopa,²¹ por tratarse de medicamentos de uso muy común.

De gran interés académico, pero probablemente de poca trascendencia práctica, son: 1) la comprobación de que en el ser humano, al igual que en el animal, la piridoxina²² y la riboflavina²³ son indispensables para la eritropoyesis; 2) la demostración de que puede haber anemia por carencia nutricional en piridoxina^{22, 24} explicable por la suma de dos factores: dieta con bajo contenido en piridoxina y un factor genético, que probablemente condiciona que los requerimientos por la vitamina sean mucho mayores que en la población general; 3) la comprobación de que existen casos de anemia debida a autoanticuerpos contra la eritropoyetina,²⁵ y 4) la presencia de anticuerpos contra el factor intrínseco y contra la mucosa gástrica en pacientes con anemia perniciosa,⁴⁷ fenómeno que probablemente no tiene relación con la etiología de ésta.

Quedan problemas importantes por aclarar aún en el área de la etiopatogenia. Tal es el caso de la anemia del renal y el de la anemia de la infección.

Después de una etapa en que se pensó que la anemia del renal era debida fundamentalmente a deficiente producción de eritropoyetina, la vieja hipótesis de que dicha anemia es de naturaleza tóxica ha recibido apoyo de investigaciones recientes.²⁶ Por lo que se refiere a la anemia de la infección, si bien se ha aclarado que hay defecto en la síntesis de hemoglobina y que el metabolismo del hierro es anormal,²⁷ la relación entre ambos es aún confusa y la esencia misma del proceso responsable del defecto y de la alteración metabólica citados se desconoce todavía.

Diagnóstico. La introducción al estudio rutinario del paciente con anemia de la determinación de los parámetros séricos del hierro constituye, en mi opinión, el progreso más importante en este capítulo.^{28, 29} De menor trascendencia está el uso, por desgracia todavía poco generalizado, de las determinaciones de vitamina B₁₂ y de folatos en el suero de pacientes con anemia, especial pero no exclusivamente cuando ésta es de tipo megaloblástico.³⁰

Los estudios con isótopos radioactivos, lo mismo aquéllos con la finalidad de determinar la supervivencia de los eritrocitos y los sitios en que se destruyen éstos^{31, 32} que los relativos a la cinética del hierro³³ han constituido una ayuda fundamental en investigación pero solo excepcionalmente son de utilidad para aclarar el diagnóstico en un caso determinado. Mayor utilidad práctica que los estudios con isótopos tiene el empleo de las técnicas de laboratorio que permiten identificar la presencia de hemoglobinas anormales y de de-

ficiencias enzimáticas de los glóbulos rojos. El número de tales técnicas es grande, y lo laborioso de las mismas determina que no estén al alcance sino de laboratorios de investigación o con alto grado de especialización.

Tratamiento. El avance más importante en los últimos 10 años en la terapéutica de las anemias lo constituye la introducción a la misma de los andrógenos. Estos son capaces de producir remisiones satisfactorias en enfermos con anemia por "insuficiencia medular", como en la anemia aplásica adquirida y congénita,^{34, 35, 36} en las aplasias puras de serie roja congénita³⁷ y adquirida³⁸ y en la mieloesclerosis o metaplasia mieloide agnogénica.³⁹ Es posible que otros tipos de anemia por deficiente producción eritrocítica, como la de la insuficiencia renal y la de la infección también puedan ser mejorados con los andrógenos.

Las indicaciones y los resultados logrados con la terapéutica con corticoesteroides se han precisado durante los años recientes, si bien la introducción de estas hormonas a la terapéutica antianémica se inició en 1950. En resumen los corticoesteroides son fundamentalmente útiles en el tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes⁴⁰ y de las aplasias puras de serie roja congénita y adquirida^{41, 42}

El cobalto se ha empleado con resultados variables en el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal⁴³ y con él se ha logrado obtener respuesta favorable en algunos casos de anemia aplásica y de aplasia pura de serie roja.⁴⁴ La inconstancia de los resultados y los efectos tóxicos del cobalto deter-

minaron que su uso no se generalizara y en la actualidad parece ser que, por lo contrario, está cayendo en desuso, en tanto que los tratados recientes de Hematología ni siquiera mencionan su empleo.⁴⁵

La terapéutica de las anemias ferroprivas se ha enriquecido con la introducción de nuevos preparados ferrosos para uso oral, como el fumarato y el citrato de hierro y amonio, mejor tolerados que el sulfato, y de los compuestos de hierro-dextrana y de hierro-sorbitol de administración intramuscular que han desplazado a los de uso intravenoso de mayor riesgo.

Finalmente cabría mencionar el efecto benéfico de la piridoxina^{22, 46} en algunos casos de anemia hipocrómica hiperrferrémica.

En la revisión que se ha presentado obviamente hay omisiones. No se pretendió, sin embargo, que esta fuera exhaustiva y sólo se buscó que, abarcara los progresos que, en mi opinión, han tenido mayor trascendencia académica o práctica.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Medal, L.: *Medicina preventiva y hematología*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 959, 1967.
2. Reissmann, K. R.: *Studies on mechanism of erythropoietic stimulation in parabolic rats during hypoxia*. Blood. 5: 372, 1950.
3. Erslev, A.: *Humoral regulation of red cell production*. Blood. 8: 349, 1953.
4. Carnot, P. y Deflandre, Cl.: *Sur l'activité du sérum au cours de la régénération du sang*. C. R. As. Sci. Paris. 143: 384, 1906.
5. Stohlman, Jr., F.: *Erythropoiesis*. N. Engl. J. Med. 267: 342, 1962.
6. Gurney, C. W. y Fried, W.: *Erythropoietin*. En *The XIth Congress of the International Society of Hematology*. Plenary Sessions. V.C.M. Blight, Sydney. Government Printer, 1966, pág. 219.
7. Adamson, J. M. y Finch, C. A.: *Erythropoietin and the polycythemia*. Ann. N.Y. Ac. Sci. En prensa.
8. García, J. F. y Schooley, J. C.: *Immunological neutralization of various erythropoietins*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 712, 1963.
9. Nathan, D. G., Schupak, E. y Merrill, J. P.: *Erythrokinetics in anephric man*. Blood. 22: 811, 1963.
10. Erslev, A. J.: *Erythropoietic function in uremic rabbits*. Acta Haem. 23: 226, 1960.
11. Simon, E. R. y Finch, C. A.: *Red cell manual*. Seattle University Press, 1966.
12. Gurney, G. W. y Fried, W.: *Further studies on the erythropoietic effect of androgens*. J. Lab. Clin. Med. 65: 775, 1965.
13. Sánchez-Medal, L.: *Hemolysis y actividad eritropoyética*. Rev. Inv. Clin. (Méx). 14: 199, 1962.
14. Sánchez-Medal, L., Labardini, J. y Loria, A.: *Hemolysis and erythropoiesis. I. Influence of intraperitoneal administration of whole hemolysates on the recovery of bleed dogs*. Blood. 21: 586, 1963.
15. Salas, M., Smyth, J. F., Sánchez-Medal, L., Rodríguez, Eloisa de Labardini, J.: *The effect of hemolysates in increasing the Fe⁵⁹ hemoglobin in corporation in rats*. Med. Experim. 8: 159, 1963.
16. Duarte, L., Sánchez-Medal, L., Labardini, J. y Arriaga, L.: *The erythropoietic effect of anabolic steroids*. Por publicarse.
17. Heilmeyer, L. Citado por: London, I. M., Bruns, G. P. y Karibian, D.: *The regulation of hemoglobin synthesis and the pathogenesis of some hypochromic anemias*. Medicine 43: 789, 1964.
18. Lisker, R.: *Avances recientes en enfermedades hematológicas hereditarias*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 983, 1967.
19. *Semi-annual tabulations of report compiled by the Panel on Blood Dyscrasias of the Registry in adverse reactions*. American Medical Association, julio 1961 y julio 1963.
20. Lai, Margaret, Rosner, F., y Ritz, M. D.: *Hemolytic anemia due to antibodies to penicillin*. J.A.M.A. 198: 483, 1966.
21. Worlledge, S. M., Carstairs, K. C. y

- Dacie, J. V.: *Autoimmune hemolytic anemia associated with alpha-methyl-dopa therapy*. Lancet 2: 135, 1966.
22. Sánchez-Medal, L., Elizondo, J., Torres-Gallardo, J. y Gitler, G.: *Pyridoxine responsive anemia: report of 2 cases in brothers*. Blood 17: 547, 1961.
23. Azzam, S. A.: *The role of protein, riboflavin and vitamin E in nutritional anemia*. En: *The XI Congress of the International Society of Hematology. Plenary Sessions*. V.C.N. Blight Sidney, Government Printer, 1966, pág. 102.
24. Sánchez-Medal, L.: *Anemia por deficiencia en piridoxina de naturaleza nutricional*. Por publicarse.
25. Jepson, Joanne H. y Lowentesin, L.: *Inhibition of erythropoiesis by a factor present in the plasma of patients with erythroblastopenia*. Blood 27: 425, 1966.
26. Nathan, D. G., Beck, L. H., Hampers, C. L. y Merrill, J. P.: *Hematopoiesis in anephric man and the metabolism of the uremic erythrocyte*. Ann. N.Y. Ac. Sci. En prensa.
27. Cartwright, G. S. y Wintrobe, M. M.: *The anemia of infection*. Blood 5: 165, 1952.
28. Baiton, D. F. y Finch, C. A.: *The diagnosis of iron deficiency anemia*. Amer. J. Med. 37: 62, 1964.
29. Heilmeyer, L.: *The sidero-achrestic anemias*. Germ. Med. Month. 4: 403, 1959.
30. Chatterjea, J. B.: *Nutritional megaloblastic anemia in tropical zones*. En: *The XI Congress of the International Society of Hematology, Plenary Sessions*. V.C.N. Blight Sidney, Government Printer, 1966, pág. 120.
31. Loria, A., Sánchez-Medal, L., Lisker, R., de Rodríguez, E. y Labardini, J.: *Erythrocytic life span in iron deficiency anaemia*. Brit. J. Haemat. En prensa.
32. Motulsky, A. G., Cassard, F., Giblett, Elloise, R., Broun, G. D. y Finch, C. A.: *Anemia and the spleen*. N. Engl. J. Med. 259: 1164, 1958.
33. Bothwell, T. H. y Finch, L. A.: *Iron metabolism*. J. A. Churchill, Ltd, Londres, 1962, pág. 181.
34. Shahidi, M. T. y Diamond, L. K.: *Testosterone-induced remission in aplastic anemia*. J. Dis. Child, 98: 293, 1959.
35. Sánchez-Medal, L., Pizzuto, J., Torre-López, E., y Derbez, R.: *Effect of oxy-metholone in refractory anemia*. Arch. Int. Med. 113: 721, 1964.
36. Sánchez-Medal, L., Gómez Leal, A., Duarte Zapata, L. y Rico, Guadalupe: *Anabolic therapy in aplastic anemia. Study of 69 cases*. Por publicarse.
37. Sánchez-Medal, L. y Córdoba, María S.: *Favorable effect of anabolic steroids in a case of pure red cell anemia*. Por publicarse.
38. Lehnoff, H. J.: *Androgen therapy for refractory anemia: report of a case associated with thymoma*. Ann. Inter. Med. 53: 1059, 1960.
39. Kennedy, B. J.: *Stimulation of erythropoiesis by androgenic hormones*. Ann. Intern. Med. 57: 917, 1962.
40. Schwartz, R. y Dameshek, W.: *The treatment of autoimmune hemolytic anemia*. M. Clin. North America 46: 1323, 1962.
41. Allen, D. M. y Diamond, L. K.: *Congenital (erythroid) hypoplastic anemia. Cortisone treated*. Am. J. Dis. Child, 102: 162, 1961.
42. Báez Villaseñor, J. Córdoba, M. S.: *Anemia aplásica selectiva crónica*. Rev. Inv. Clin. (Méx). 12: 451, 1960.
43. Hopper, Jr., J.: *Cobaltous chloride in the treatment of anemia associated with renal insufficiency and its effect on thyroid function*. Am. J. M. Sc. 238: 66, 1959.
44. De Gruchy, G. C.: *Clinical Hematology*. Ch. C. Thomas, Springfield, 1963.
45. Fountain, J. R. y Dales, M.: *Pure red-cell aplasia successfully treated with cobalt*. Lancet 1: 541, 1955.
46. Horrigan, D. L. y Harris, J. W.: *Pyridoxine-responsive anemia: analysis of 62 cases*. Adv. Int. Med. 12: 103, 1964.
47. Herbert, V., Streiff, R. R. y Sullivan, L. W.: *Notes on vitamin B₁₂ absorption; auto-immunity and childhood pernicious anemia*. Medicine 43: 679, 1964.

III

AVANCES EN HEMOSTASIS¹DR. SAMUEL DORANTES²

EN EL CONTROL de la extravasación de la sangre, intervienen los vasos, las plaquetas y los factores de la coagulación, por lo que se revisarán los avances fundamentales relacionados a cada uno de los 3, desde el punto de vista de la fisiología, de la patología y de la terapéutica.

FISIOLOGÍA

Los hechos más importantes ocurridos en este campo son:

1. La revaloración del papel relativo de los vasos y de las plaquetas, en el control de las hemorragias que ocurren a nivel de arteriolas y capilares.¹

2. El esclarecimiento de la iniciación de la coagulación y el papel que desempeñan los llamados factores de contacto (XI y XII).²

3. Se ha avanzado en forma importante en el conocimiento del mecanismo de acción del factor estabilizador de la fibrina en la transformación de la forma insoluble de la fibrina.³

¹ Presentado en el simposio sobre "Avances recientes en Hematología", en la sesión ordinaria del 23 de noviembre de 1966.

² Hospital Infantil de México.

PATOLOGÍA

Alteraciones vasculares. En varias entidades hereditarias con patología vascular, se han descubierto alteraciones plaquetarias y de factores de la coagulación que plantean la posibilidad de que exista relación en el proceso de formación de vasos, plaquetas y algunas proteínas sanguíneas. Así por ejemplo, recientemente, se estudió un paciente con ataxia-teleangiectasia en el Hospital Infantil; al lado de la ataxia cerebelosa, de las teleangiectasias con algunas anomalías vasculares y de la susceptibilidad a infecciones con disminución importante de la inmunoglobulina A demostrada por Toro, se encontraron en este paciente alteraciones importantes de asas capilares en el lecho ungueal, anomalías plaquetarias funcionales y deficiencia leve de factor IX, aunque estas alteraciones no se habían señalado previamente en ataxia-teleangiectasia; debe recordarse, que en un grupo de 22 pacientes con teleangiectasia hemorrágica hereditaria se demostraron alteraciones en la adhesividad de las plaquetas.⁴

Pero no sólo se han observado estas alteraciones en las 2 entidades citadas:

en síndrome de Ehlers Danlos, Lisker, Noguerón y Sánchez Medal⁵ estudiaron en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición a una madre y a su hija con este síndrome que tenían además deficiencia de factor IX, habiéndose informado por otros autores: tiempo de coagulación prolongado,⁶ fragilidad capilar,⁷ deficiencia de factor XII,⁸ alteraciones estructurales y funcionales de las plaquetas,⁹ y alteración del tiempo de sangrado, de la retracción del coágulo y del consumo de protrombina.¹⁰

El conjunto de estos hallazgos, muy difíciles de explicar por coincidencia al azar, obligan a plantear la posibilidad, de que la formación de la microvasculatura, la formación de plaquetas estructural y funcionalmente normales y la síntesis de algunas proteínas sanguíneas que incluyen tanto algunos factores de la coagulación, como algunas inmunoglobulinas, guardan alguna relación, cuyo conocimiento es de trascendencia fácilmente comprensible.

También en el capítulo de patología vascular, puede considerarse importante, la demostración de la existencia de alteraciones capilares en niños con enfermedad cardíaca congénita.¹¹

Plaquetas. La decisión de esplenectomía en púrpura trombocitopénica, puede hacerse en la actualidad con mejores bases, debido al conocimiento de varios hechos. Hace ya 15 años que Hirsch y Dameshek¹² propusieron clasificar las trombocitopenias "idiopáticas" en agudas y crónicas, haciendo notar la frecuencia con que en las primeras se podían identificar un factor etiológico. El tiempo transcurrido ha

permitido dar todo su valor a esta clasificación que a la ligera podría parecer intrascendente. En el curso de 13 años, se han estudiado en el Departamento de Hematología del Hospital Infantil 51 formas muy probablemente agudas y 79 formas crónicas; mientras que prácticamente en todas las formas agudas, se pudo encontrar un agente, las más de las veces de tipo infeccioso, probablemente causante del cuadro; en las formas crónicas, como regla, no se encontró agente aparentemente responsable; sin embargo, se obtuvieron evidencias circunstanciales de que en un caso, la *Salmonella anatum* era responsable del cuadro y de que en 3 casos de fracaso parcial de la esplenectomía, el estreptococo beta hemolítico jugaba un papel fundamental en las recaídas. Puede postularse que en las formas agudas existe un problema inmunológico en relación con un antígeno procedente del exterior, con el cual, ya sea en unos casos por desarrollo de inmunidad permanente o en otros, por que no existe oportunidad de nuevo contacto, sólo hay problema una sola vez, mientras que, en el caso de las formas crónicas, sólo ocasionalmente existe problema inmunológico en relación con un antígeno externo. De acuerdo con estos hechos, se confirma la idea de que en principio, no hay razón para llevar a cabo esplenectomía en las formas agudas. En cuanto a la intervención en la forma crónica, se han adquirido conocimientos que permiten limitar su indicación: 1. Rabinowitz y Dameshek,¹³ señalaron la frecuencia con que se hacía aparente después de la esplenectomía, lupus eritematoso que hasta

la intervención se había comportado como forma oligosintomática; aunque Doan, Bouroncle y Wiseman¹⁴ demostraron que la frecuencia de este problema era claramente inferior a la señalada por los primeros autores, la posibilidad de que ocurra, obliga a descartar lupus en los pacientes con púrpura, sobre todo cuando se plantea esplenectomía. 2. Se ha encontrado que la esplenectomía es inútil en la aplasia de megacariocitos asociada a defectos congénitos.¹⁵⁻¹⁹ Es inútil también en la ausencia congénita de un factor plasmático que se requiere para la producción de plaquetas.²⁰ No puede considerarse que en la trombocitopenia hereditaria (carácter mendeliano dominante) esté adecuadamente documentado el valor de la intervención.²¹⁻²² Por último, en el síndrome de Aldrich, debe considerarse que la esplenectomía está contraindicada, dado que los 11 pacientes en que se ha practicado, han muerto dentro de los 9 meses siguientes, a pesar de que en 4 se obtuvo alza sostenida de plaquetas.²³ Podría pensarse a primera vista, que dada la rareza de las 4 condiciones mencionadas, los hechos que se acaban de mencionar no tienen ninguna trascendencia en la práctica diaria; sin embargo, es conveniente mencionar que durante el período en que se estudiaron 79 formas crónicas idiopáticas, se tuvo la oportunidad de estudiar otros 5 casos de púrpuras trombocitopénicas crónicas muy probablemente hereditarias, lo que corresponde al 5.9% de las formas crónicas de púrpura en los niños, en nuestro medio. En uno de los 5 pacientes se trataba de un síndrome de Wiskott-Al-

drich con las características mencionadas en la literatura;²⁴ otros 2 pacientes eran 2 hermanos sin parentesco con el caso anterior: el hermano mayor se esplenectomizó a los 10 años de edad por púrpura, con buena respuesta hematólogica pero con muerte súbita 4 meses después, atribuible a infección masiva; el hermano menor, también con púrpura, se estudió en forma intencionada sobre la posibilidad de síndrome de Wiskott-Aldrich y se encontraron: cuadros frecuentes de bronquitis, seborrea en piel cabelluda, muy discretas lesiones eczematosas en la cara, y deficiencia de factor plaquetario 3, finalmente, el Dr. Abel H. Toro hizo estudio de inmunoglobulinas y encontró un defecto evidente de inmunoglobulina M; estas características permiten postular la existencia de formas atenuadas del síndrome, que sin embargo, responden a la esplenectomía desde el punto de vista de infección, como lo hace la forma clásica.

Para cerrar el tema de patología de plaquetas, debe recordarse brevemente, que también durante los últimos años, se ha demostrado que algunos cuadros purpúricos, muy semejantes desde el punto de vista clínico a los causados por trombocitopenia, pueden explicarse por la presencia de alteraciones plaquetarias funcionales adquiridas, como por ejemplo en el caso de la desnutrición severa.²⁵

Factores de la coagulación. Las principales alteraciones de los factores de la coagulación descubiertos durante los últimos años son los siguientes:

1. Deficiencia congénita de factor

XIII (factor estabilizante de la fibrina). A la descripción original de Duckert, Jung y Shmerling publicada en 1961,²⁶ han seguido otras,²⁷⁻²⁸ coincidiendo en señalar que se trata de una diátesis hemorrágica, que muy probablemente se transmite como carácter somático recesivo, que se acompaña de fenómenos articulares menos marcados que en hemofilia y de retardo en la cicatrización. 2. Alteración del sistema antitrombina. En una familia de mestizos Hohawk, Brown y cols.²⁹ encontraron una diátesis hemorrágica, que se transmite muy probablemente como carácter dominante con expresión variable, debida a la presencia de una antitrombina al parecer diferente a las conocidas. Como contraste, Egeberg³⁰ estudió una familia noruega con una incidencia notablemente elevada de enfermedad trombo-embólica, atribuible a la baja concentración de antitrombinas II y III, que aparentemente se transmite como carácter dominante.

3. En 1965, Stocker³¹ informó de la existencia en 6 de 7 hermanos varones, de diátesis hemorrágica aparentemente por deficiencia de factor IX. Pudo demostrar que el factor IX sí existía, pero que había un inhibidor capaz de inactivar tanto el factor IX de sus enfermos como el de personas normales.

Podemos estar seguros que se descubrieran nuevos defectos en los factores de coagulación, y esta afirmación puede aumentar la desconfianza en el internista sobre su capacidad para manejar estos problemas; sin embargo, es bueno considerar estos problemas a la luz de su frecuencia. De 111 pacientes con en-

fermedades hereditarias de la hemostasis, estudiados en el Hospital, el 85.5% correspondió a defectos de la coagulación y el resto a pseudohemofilia y a defectos funcionales de las plaquetas. Lo más importante es que el 82.8% correspondió a hemofilia clásica o a hemofilia por defecto de factor IX (Christmas), mientras que sólo el 2.7% correspondió a otras coagulopatías.³² Si se toma en cuenta, que hay bases para pensar que en nuestro medio existe aproximadamente entre 1 y 5 pacientes con hemofilia por cada 100,000 habitantes, vemos que la probabilidad para el internista de enfrentarse a otras coagulopatías hereditarias es remota y que constituyen más bien un problema para los grupos de investigación clínica que trabajan en este ramo.

TERAPÉUTICA

Control de las hemorragias en trombocitopenia mediante la transfusión. En los primeros años del siglo, se señaló en Italia la utilidad de la transfusión directa en el control de los cuadros hemorrágicos por plaquetopenia, usando jeringas parafinadas.³³ Se inició el empleo de la silicona³⁴ y posteriormente el de equipos de plástico y se confirmó que era posible elevar la cifra de plaquetas y controlar las hemorragias de los purpúricos.^{35 a 40} Se estableció que el efecto de las plaquetas transfundidas, está en relación con la cuenta obtenida en el receptor y con la persistencia de las plaquetas en la circulación.^{33, 41, 42} Los resultados obtenidos con sangre recogida en equipos de plástico o en cristal siliconizado, determinaron que

se desarrollaran técnicas para separar y concentrar plaquetas.^{43, 44} Se sabe en la actualidad que las plaquetas concentradas a partir de plasma fresco, obtenido en condiciones satisfactorias, tiene una actividad que equivale al 33 - 50% de la actividad original del plasma.⁴⁵⁻⁴⁶ Se ha logrado aumentar la actividad del concentrado hasta un 80-90% de la actividad original, preparándolo a partir de plasma rico en plaquetas, llevado a un pH de 6.5 con ácido cítrico.⁴⁶

Empleo de plasma y concentrados en hemofilia clásica. En lo que respecta a la fuente del plasma, se sabe: a) Que el nivel de globulina antihemofílica varía en los donadores normales desde 50 hasta 200%.^{47 a 50} b) Los hombres tienen una concentración ligeramente mayor que las mujeres y los donadores grupo A tienen en promedio, 14% más que los donadores de grupo O.⁵¹ En lo que se refiere a la toma del producto y a su almacenamiento, se ha establecido lo siguiente: a) Se obtienen niveles más altos de globulina antihemofílica cuando la sangre se toma en equipo siliconizado o en equipo de plástico.^{47, 52} b) es más estable el producto que se obtiene en bolsa de plástico con equipo de vacío y en orden decreciente, el producto obtenido en cristal siliconizado por la acción de la gravedad y por último, aquel obtenido en bolsa de plástico por gravedad. c) La solución A.C.D. es más satisfactoria que el citrato y que el EDTA.⁴⁹ d) Debe evitarse la contaminación de la sangre con líquido tisular y la formación de espuma en cualquier etapa de la obtención y del manejo en gene-

ral. e) Si el plasma recién obtenido se congela y se conserva a menos 30°C, el nivel de globulina antihemofílica se conserva en un nivel satisfactorio por lo menos 2 meses.^{49, 50} f) No debe agitarse el plasma al fundirlo ni debe dejarse a la temperatura ambiente, porque pierde actividad con rapidez, por lo que debe aplicarse de inmediato.⁵³

Aunque en nuestro medio se han podido manejar tanto hemorragias severas, como controlar a pacientes para cirugía mayor empleando plasma humano fresco, en otros países se ha alcanzado tal nivel en la utilización de concentrados tanto humanos como de origen animal, que Biggs, sugiere el empleo de 15 a 20 cms. de plasma humano fresco por kilo de peso, cada 24 horas, para controlar las hemorragias espontáneas; si se trata de hemorragias severas, recomienda el empleo de un concentrado humano en la dosis equivalente a 20-30 ml. por kilo de peso cada 24 horas y en caso de cirugía mayor recomienda la aplicación de globulina antihemofílica de origen animal en una dosis que equivale a 60-80 ml. de plasma humano por kilo de peso cada 24 horas.⁵⁴

Aunque tanto la utilización al máximo de la sangre obtenida de los donadores en México, como la preparación de derivados del plasma, entre ellos concentrados de factores de coagulación, requiere de la organización de un servicio con fines no comerciales, con trabajo a escala nacional, puede utilizarse en instituciones relativamente pequeñas, un sistema de concentración de globulina antihemofílica que está al

alcance de Bancos con recursos modestos y que consiste en separar globulina antihemofílica y fibrinógeno a partir de plasma fresco congelado, mediante descongelación a baja temperatura, lo que permite la solución de la mayor parte de las proteínas, quedando al estado sólido fibrinógeno y globulina antihemofílica que pueden separarse por centrifugación a baja temperatura.⁵⁵

REFERENCIAS

- Schulman, I.: *Vascular factors in hemostasis*. Annual Review of Medicine. 14: 339, 1963.
- Nossel, H. L.: *The contact phase of blood coagulation*, Oxford, Ed. Blackwell Scientific Publications, 1964.
- Buluk, K., Olbromski, J., Januszko, T. y Zuch, A.: *Desmofibrin formation and the activity of the fibrin stabilizing factor (FSF) during the cleavage of its SH groups by thrombin*. Thrombos. Diathes. haemorrh. 16: 51, 1966.
- Muckle, T. J.: *Low in-vitro adhesive-platelet count in hereditary haemorrhagic telangiectasia*. Lancet 2: 880, 1964.
- Lisker, R., Noguerón, A. y Sánchez-Medal, L.: *Plasma thromboplastin component deficiency in the Ehlers-Danlos syndrome*. Ann. Int. Med. 53: 388, 1960.
- Smith, H. D. y Hornisher, C. J.: *Ehlers-Danlos syndrome*. U. S. Armed Forces Med. J. 5: 1673, 1954.
- Frick, P. G. y Krafchuk, J. D.: *Studies of hemostasis in the Ehlers-Danlos syndrome*. J. Invest. Derm. 26: 453, 1956.
- Fantl, P., Morris, K. N. y Sawers, R. J.: *Repair of cardiac defect in patient with Ehlers-Danlos syndrome and deficiency of Hageman*. Brit. med. J. 1: 1202, 1961.
- Kashiwagi, H., Riddle, J. M., Abraham, J. P. y Frame, B.: *Functional and ultrastructural abnormalities of platelets in Ehlers-Danlos syndrome*. Ann. Intern. Med. 63: 249, 1965.
- Goodman, R. M., Levitsky, J. M. y Friedman, I. A.: *The Ehlers-Danlos syndrome and multiple neurofibromatosis in a kindred of mixed derivation, with special emphasis on hemostasis in the Ehlers-Danlos syndrome*. Am. J. Med. 32: 976, 1962.
- Kontras, S. B. y Bodenbender, J. G.: *Abnormal capillary morphology in congenital heart disease*. Pediatrics 37: 316, 1966.
- Hirsch, E., O., y Dameshek, W.: *"Idiopathic" thrombocytopenia*. Arch. Int. Med. 88: 701, 1951.
- Rabinowitz, Y., y Dameshek, W.: *Systemic lupus erythematosus after idiopathic thrombocytopenia purpura*. Ann. Int. Med. 52: 1, 1960.
- Doan, Ch. A., Bouronde, B. A. y Wiseman, B. K.: *Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura*. Ann. Int. Med. 53: 861, 1960.
- Akerren, Y. y Reinand, T.: *Thrombocytopenia in the newborn period*. Acta Med. Scand., Suppl. 246: 281, 1950.
- Landolt, R. F.: *Kongenitale (Neonatale Thrombopenien*. Helv. Paed. Acta 3: 3, 1948.
- Emery, J. L., Gorden, R. R., Rendle-Short, J., Varadi, S., y Warrach, A. J. N.: *Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia with congenital deformities and a leukemoid blood picture in the newborn*. Blood 12: 567, 1957.
- Greenwald, H. M. y Sherman, I.: *Congenital essential thrombocytopenia*. Am. J. Dis. Child. 38: 1245, 1929.
- Bell, A. D., Mold, J. W., Oliver, R. A. M. y Shaw, S.: *Study of transfused platelets in a case of congenital hypoplastic thrombocytopenia*. Brit. M. J. 2: 692, 1956.
- Schulman, I., Pierce, M., Lukens, A., y Currimbhoy, Z.: *Studies on thrombopoiesis I. A factor in normal human plasma required for platelet production; chronic thrombocytopenia due to its deficiency*. Blood 16: 943, 1960.
- Witts, L. J.: *The hereditary haemorrhagic diathesis*. Guy's Hosp. Rep. 82: 465, 1932.
- Bithell, T. C., Didisheim, P., Cartwright, G. E. y Wintrobe, M. M.: *Thrombocytopenia inherited as an autosomal dominant trait*. Blood 25: 231, 1965.
- Pearson, H. A., Shulman, N. R., Oski, F. A. y Eitzman, D. V.: *Platelet survival in Wiskott-Aldrich Syndrome*. J. Ped. 68: 754, 1966.
- Aldrich, R. A., Steinberg, A. G. y Campbell, D. C.: *Pedigree demonstrating a sex-linked recessive condition characterized by draining ears, eczematoid dermatitis and bloody diarrhea*. Pediatrics 13: 133, 1954.
- Dorantes, S., Barrón, I., Arias, N., Váz.

- quez, J. y Soto, R.: *Pathogenesis of purpura in the child with severe malnutrition*. J. Ped. 65: 438, 1964.
26. Duckert, F., Jung, E. y Shmerling, D. H.: *A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency*. Thrombos. Diathes. haemorrh. 5: 179, 1961.
 27. Tsevernis, H., Mandalaki, T., Chouliaras, Ch. y Tzimas, S.: *Etude d'un cas avec déficit congénital en facteur XIII (FSF)*. Thrombos. Diathes. haemorrh. 14: 325, 1965.
 28. Amris, C. J. y Ranek, L.: *A case of fibrin-stabilizing factor (FSF) deficiency*. Thrombos. Diathes. haemorrh. 14: 332, 1965.
 29. Brown, M., Diamant, N. E., Galbraith, P. R. y Wilson, W. E. C.: *A familial hemorrhagic diathesis due to an antithrombin*. Blood 21: 298, 1963.
 30. Egeberg, O.: *Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia*. Thrombos. Diath. haemorrh. 13: 516, 1965.
 31. Stocker, H.: *A congenital inhibitor against factor IX*. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 14: 346, 1965.
 32. Dorantes, S.: *Aspectos clínicos del diagnóstico de las enfermedades hemorrágicas congénitas*. Libro Conmemorativo del Primer Centenario de la Academia Nacional de Medicina. México, 1964. p. 185.
 33. Cronkite, E.P. y Jackson, D. P.: *Use of platelet transfusions in hemorrhagic disease*. En Tocantins, L.M.: *Progress in Hematology*. Nueva York, Ed. Grune & Stratton, 1959, p. 239.
 34. Jacques, J. B., Fidler, E., Felsted, E. T. y Mac Donald, A.G.: *Silicones and blood coagulation*. Canad. Med. Ass. J. 55: 26, 1946.
 35. Stefanini, M., Chatterjea, J.B., Dameshek, E., Zannos, L. y Pérez Santiago, E.: *Studies on platelets. II. The effect of transfusion of platelet rich polycythemic blood on the platelets and hemostatic function in "idiopathic" and "secondary" thrombocytopenic purpura*. Blood 7: 53, 1952.
 36. Hirsch, E.O. y Gardner, F.H.: *The transfusion of human platelets*. J. Lab. & Clin. Med. 39: 556, 1952.
 37. Stefanini, M., Dameshek, W. y Adelson, E.: *Studies on platelets. VII shortened "platelet survival time" and development of platelets agglutinins following multiple platelet transfusions*. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 80: 230, 1952.
 38. Bell, A.D., Mold, J.W., Oliver, R.A.M. y Shaw, S.: *Study of transfused platelets in a case of congenital hypoplastic thrombocytopenia*. Brit. M.J. 2: 692, 1956.
 39. Mustard, J.P. y Walker, C. B. V.: *The influence of blood collecting techniques on platelet numbers during blood storage*. Brit. J. Haemat. 3: 50, 1957.
 40. Maupin, B.: *Indications des dérivés du sang dans les affections de la série plaquettaire*. Le Sang 27: 29, 1956.
 41. Jackson, D.P., Sorensen, D.K., Cronkite, E.P., Bond, V.P. y Fliedner, T. M.: *Effectiveness of transfusions of fresh and hypophyzed platelets in controlling bleeding due to thrombocytopenia*. J. Clin. Invest. 38: 1689, 1959.
 42. Baldini, M. y Ebbe, Sh.: *New concept in platelet preservation*. VIII Congreso Internacional de Hematología. Tokio, septiembre 1960.
 43. Minor, A.H. y Burnett, L.: *Method for separating and concentrating platelets from normal human blood*. Blood 7: 693, 1952.
 44. Klein, E., Arnold, P., Earl, R. T. y Wake, E.: *A practical method for the aseptic preparation of human platelets concentrates without loss of other blood elements*. New Engl. J. Med. 254: 1132, 1956.
 45. Levin, R.H., Pert, J.H. y Freireich, E. J.: *Response to transfusion of platelets pooled from multiple donors and the effects of various technics of concentrating platelets*. Transfusion 5: 54, 1965.
 46. Flatow, F. A. y Freireich, E.J.: *The increased effectiveness of platelet concentrates prepared in acidified plasma*. Blood 27: 449, 1966.
 47. Penick, G.D. y Brinkhous, K. M.: *Influence of storage conditions on stability of antihemophilic factor (A. H. F.) of canine and human blood and plasma*. Fed. Proc. 13: 1443, 1954.
 48. Brinkhous, K. M., Penick, G. D., Langdell, R. D., Wagner, R. H. y Graham, T.: *Therapy in hemophilia*. Arch. Path. 61: 6, 1956.
 49. Perkins, H. A., Rolfs, M. R. y Acra, J.: *The stability of factor VIII (antihemophilic globulin) in fresh-frozen blood bank plasma*.
 50. Hawkey, Ch. M., y Anstall, H. B.: *Criteria for the establishment of a panel of high A.H.F. Level donors for use in the treatment of hemophilia*. Transfusion 2: 321, 1962.
 51. Preston, A. E. y Barr, A.: *The plasma*

- concentration of factor VIII in the normal population. Brit. J. Haemat. 10: 238, 1964.
52. Mustard, J. F.: *A study of changes in platelets, antihemophilic globulin, factor V and factor VII during blood collection and storage by different techniques*. Brit. J. Haemat. 3: 202, 1957.
 53. Hawkey, Ch. M., Anstall, H. B. y Grove-Rasmussen, M.: *A study of comparative antihemophilic factor levels in fresh frozen plasma in vitro and in vivo*. Transfusión 2: 94, 1962.
 54. Biggs, R. y Matthews, J. M.: *The plasma concentration of factor VIII in the treatment of haemophilia*. En: Biggs, R. y Macfarlane, R. G.: *Treatment of haemophilia and other coagulation disorders*. Philadelphia, F. A. Davis, Co., 1966.
 55. Pool, J.G. y Shannon, A. E.: *Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system*. New Engl. J. Med. 273: 1443, 1965.

IV

AVANCES RECIENTES EN ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS HEREDITARIAS¹

DR. RUBÉN LISKER²

EL NÚMERO de enfermedades hematológicas genéticamente condicionadas es importante y por ello es natural que los avances recientes en concepto y tecnología genética hayan encontrado aplicación en hematología y conducido a estudios de gran interés. Estimamos que cuatro áreas merecen particular mención: 1) enfermedades hemorrágicas; 2) hemoglobinopatías; 3) anemias hemolíticas no esferocíticas y 3) hemopatías malignas.

Enfermedades hemorrágicas. Dos descubrimientos parecen ser los de mayor interés. Primero, la descripción re-

ciente de varios casos de disfibrinogemia hereditaria,¹ caracterizada por una alteración estructural que determina que funcione anormalmente el fibrinógeno. El interés de estos casos radica en que la anormalidad depende de cambios en la secuencia de aminoácidos en las cadenas peptídicas que forman la molécula de fibrinógeno, lo que deja vislumbrar la posibilidad de que en el futuro cercano, se encuentren numerosas variantes de aquél, tal como ha ocurrido en el caso de las hemoglobinas.

El segundo descubrimiento sobresaliente lo constituye la observación de una familia con deficiencia moderada de la globulina antihemofílica,² en la que el patrón de distribución familiar no es el habitual, o sea, de mujeres portadoras y varones afectados, sino el de

¹ Presentado en el simposio sobre "Avances recientes en Hematología" en la sesión ordinaria del 23 de noviembre de 1966.

² Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

una enfermedad dominante, tal como se ha descrito en la pseudohemofilia (Figura 1). Este último diagnóstico pudo descartarse, en vista de que el tiem-

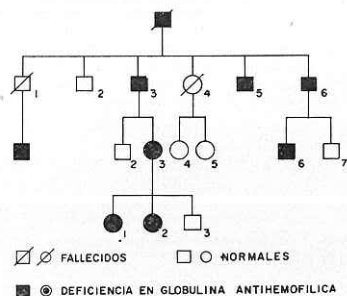


FIG. 1. Árbol genealógico de una familia con deficiencia moderada de la globulina antihemofílica, en la que el patrón de distribución hereditaria sugiere herencia dominante (tomado de referencia No. 2).

po de sangrado fue normal y de que la transfusión de plasma hemofílico no produjo el alza de la globulina antihemofílica que siempre se observa en la pseudohemofilia (Figura 2). Estos datos sugieren fuertemente la posibilidad de que exista un tercer gen impli-

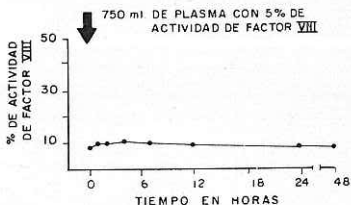


FIG. 2. Se muestra el efecto negativo en el nivel de globulina antihemofílica, consecutivo a la administración de plasma proveniente de un sujeto con hemofilia clásica (tomado de referencia No. 2).

cado en la síntesis de la globulina antihemofílica. Los otros dos son los que están involucrados en la hemofilia clásica y en algunas variedades de pseudohemofilia. Lo anterior constituye un ejemplo más de cómo algo que parecía tan claro, el control genético de la globulina antihemofílica por un gen situado en el cromosoma X, no parece ser exacto y en realidad el problema es complejo.

Hemoglobinopatías. A mediados de 1965, se conocía el sitio exacto donde había ocurrido el cambio de aminoácidos responsables de la anomalía molecular, de un mínimo de 32 hemoglobinas anormales.³ Al analizar las permutaciones ocurridas y correlacionarlas con el código genético, es evidente que todas pueden explicarse por un solo cambio en el triplete que codifica dichos aminoácidos, lo que constituye una prueba más de la universalidad del código genético. La única excepción la constituía la hemoglobina I, que al ser reestudiada mostró una substitución de aminoácidos conforme al patrón general, comprobándose había un error en el informe original. En México, las hemoglobinas anormales son raras en la población indígena y mestiza, excepto en las zonas costeras, donde debido a mezcla con descendientes de africanos, la prevalencia de la hemoglobina S es alta en algunos municipios.^{4, 5}

Dentro del campo de las hemoglobinas anormales han resultado asimismo de especial interés, las hemoglobinas M. Se caracterizan, desde el punto de

cas. Así, en los últimos años se han descrito cuadros de anemia hemolítica que se acompañan de deficiencias en deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato, deshidrogenasa del ácido 6-fosfogluco-

te dicha.¹⁰ Por último debe señalarse que las variantes hereditarias de fosfoglucomutasa¹¹ y dehidrogenasa láctica¹² no se asocian a enfermedad y ni siquiera a disminución de la actividad enzimática.

Por otro lado, conviene mencionar que el número de casos con anemia hemolítica consecutiva a las deficiencias enzimáticas señaladas es muy escaso y en la mayoría tan solo se han descrito una o dos familias afectadas. Como excepciones están la de la piruvato quinasa y, particularmente, la de deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato. Esta última es muy frecuente en muchas regiones del orbe¹³ y se ha encontrado en México, no sólo entre individuos de ascendencia mediterránea,¹⁴ sino también en las zonas costeras del país, donde en algunas poblaciones el 6.2% de los varones están afectados.⁵ Al igual que la presencia de hemoglobina S, la anomalía en la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato en la zona costera obedece a mezcla con africanos y sus descendientes.

Hemopatías malignas. Varios descubrimientos merecen comentario en este campo. En primer lugar, la confirmación, aparentemente bien fundamentada, de la importancia del llamado cromosoma Filadelfia en el diagnóstico y pronóstico de los cuadros de leucemia granulocítica crónica. El cromosoma Filadelfia es una alteración estructural del par número 21, consistente en la pérdida de una porción de los brazos largos de un miembro del par. Se ha encontrado, que tanto en el niño como en el adulto,^{15 a 17} los cuadros clási-

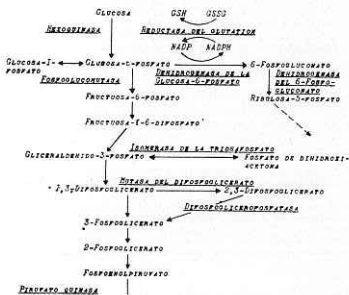


FIG. 5. Esquema simplificado del camino metabólico de la glucosa dentro del eritrocito.

co, piruvato quinasa, reductasa del glutatión, isomerasa de la triosafosfato y difosfogliceromutasa.⁷ Además, recientemente se ha descrito una familia con anemia hemolítica por deficiencia de glutatión reducida, pero sin defecto enzimático reconocible.⁸ En otra familia con pamielopatía hereditaria se ha observado deficiencia de la hexoquinasa.⁹ Las posibles relaciones de causa a efecto entre los déficits enzimáticos mencionados y enfermedad, no son, sin embargo, siempre claras. Como ejemplo basta recordar, que no todos los sujetos deficientes en la deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato presentan crisis hemolíticas y que la propensión para desarrollarlas, parece tener bases hereditarias diferentes de las que condicionan la anomalía enzimática propiamente

ficados de leucemia granulocítica crónica sobre bases clínicas y de laboratorio, tienen una evolución más benigna cuando se acompañan del cromosoma Filadelfia que cuando no lo tienen. Además, la constancia de dicha anomalía hace suponer que no es una alteración secundaria sino que bien puede tener importancia patogénica. En relación a esto debe recordarse que en la trisomía del mismo cromosoma 21, el número de casos con leucemia aguda y reacciones leucemoides es claramente mayor que en la población general.¹⁸

El papel que juegan las anomalías cromosómicas en la leucemia aguda es desconocido a la fecha; sin embargo, varios hechos hacen suponer que es más que un epifenómeno: 1) prácticamente el 100% de los pacientes con leucemia aguda no tratada tienen anomalías cromosómicas en médula ósea;¹⁹ 2) en enfermos con cuadros de preleucemia, la aparición de anomalías cromosómicas parece preceder a la fase de leucemia aguda y de hecho sirve para predecir la próxima agudización del cuadro;²⁰ 3) de 23 enfermos con el síndrome denominado eritema teleangiectásico con detención en el crecimiento, 3 han muerto de leucemia aguda;²¹ en uno de éstos, el único estudiado desde el punto de vista cromosómico, aparecieron anomalías estructurales de los cromosomas 3 años antes de presentarse el cuadro leucémico; 4) en la anemia aplásica tipo Fanconi, es común el desarrollo de tumores sólidos o leucemia. En estos enfermos existe una susceptibilidad exagerada a desarrollar roturas cromosómicas en células de distintos tejidos²² y, además, se ha demos-

trado recientemente²³ en cultivos de fibroblastos de piel de 2 sujetos con esta enfermedad, que la frecuencia de transformación maligna al ser infectados por virus oncogénicos es más de 10 veces superior a la de testigos normales.

Los datos anteriores y otros no mencionados, hacen sugestiva la posibilidad de que los procesos malignos en general y las leucemias en particular sean consecutivos a ciertos tipos de anomalías cromosómicas. Si a esto añadimos que, cuando menos in vitro, algunos virus son capaces de producir transformación maligna de cultivos diploides humanos y se ven estos hechos a la luz de los conocimientos obtenidos en genética bacteriana, en particular del fenómeno de lisogenia, deben esperarse descubrimientos importantes en este campo dentro de un futuro próximo.

REFERENCIAS

1. Jackson, D., Beck, E. y Charache, P.: *Congenital disorders of fibrinogen*. Fed. Proc. 24: 816, 1965.
2. Hensen, A., Mattern, M. y Loeliger, E.: *Hemophilia A with apparently autosomal dominant inheritance*. Thromb. Diathes. Haemorrh. 14: 341, 1965.
3. Beale, D. y Lehmann, H.: *Abnormal haemoglobins and the genetic code*. Nature 207: 259, 1965.
4. Lisker, R., Zárate, G. y Loria, A.: *Studies on several genetic hematologic traits of Mexican*. IX. *Abnormal hemoglobins and erythrocytic glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in several Indian tribes*. Blood 27: 824, 1966.
5. Lisker, R., Loria, A. y Córdova, M.: *Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population*. VIII. *Hemoglobin S, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and other characteristics in a malarial region*. Amer. J. Hum. Genet. 17: 179, 1965.
6. Gerald, P. y Scott, E.: *The hereditary methemoglobinemias*. En: Stanbury, J., Wyngaarden, J. y Fredrickson, D. The

- Metabolic Basis of Inherited Disease, 2a. ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1966.
7. Berry, D.H.: Erythrocyte enzyme deficiency anemias in children: A Review. *Journal-Lancet* 86: 144, 1966.
 8. Prins, H., Cort, M., Loos, J., Zürcher, C. y Beckers, T.: Congenital non-spherocytic hemolytic anemia, associated with glutathione deficiency of the erythrocytes. *Hematologic, biochemical and genetic studies*. *Blood* 27: 145, 1966.
 9. Lohr, G., Waller, H., Anschutz, F., Knopp, A.: Exckinasemangel in Blutzellen bei einer Sippe mit familiärer Panmyelopathie. *Klin. Wschr.* 43: 870, 1965.
 10. Stamatoyannopoulos, G., Fraser, G., Motulsky, A., Fessas, Ph., Akrivakis, A. y Papayannopoulou, Th.: On the familial predisposition to favism. *Amer. J. Hum. Genet.* 18: 253, 1966.
 11. Spencer, N., Hopkinson, D. y Harris, H.: Phosphoglucumutase polymorphism in man. *Nature*, 204: 742, 1964.
 12. Vcasell, E., Osterland, K., Bearn, A. y Kunkel, H.: Isozymes of lactic dehydrogenase: their alterations in arthritic synovial fluid and sera. *J. Clin. Invest.* 41: 2012, 1962.
 13. Motulsky, A. y Cambell-Kraut, J.: Population genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency of the red cell. En: *Blumberg, B. Genetic polymorphisms and geographic variations in diseases*. Nueva York, Grune & Stratton, 1961.
 14. Lisker, R., Loría, A. y Strygler, I.: Anemia hemolítica ligada a la inestabilidad del glutatión reducido de los eritrocitos. *Prensa Méd. Mex.* 25: 2, 1960.
 15. Reisman, L. y Trujillo, J.: Chronic granulocytic leukemia of childhood. *Clinical and cytogenetic studies*. *J. Pediat.* 62: 710, 1963.
 16. Kraus, S., Sokal, J., Sandberg, A.: Comparison of Philadelphia chromosome-positive and negative patients with chronic myelocytic leukemia. *Ann. Int. Med.* 61: 625, 1964.
 17. Tjio, J., Carbone, P., Whang, J. y Frei, E.: The Philadelphia chromosome in chronic myelogenous leukemia. *J. Nat. Canc. Inst.* 36: 567, 1966.
 18. Engel, R., Hammond, D., Eitzman, D., Pearson, H. y Krivit, W.: Transient congenital leukemia in 7 infants with mongolism. *J. Pediat.* 65: 303, 1964.
 19. Reisman, L., Mitani, M. y Zuelzer, W.: Chromosome studies in leukemia. I. evidence for the origin of leukemic stem lines from aneuploid mutants. *New Eng. J. Med.* 270: 591, 1964.
 20. Nowell, P.: Prognostic value of marrow chromosome studies in human "preleukemia". *Arch. Path.* 80: 205, 205, 1965.
 21. Sawitsky, A., Bloom, D. y German, J.: Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and stunted growth. *Ann. Int. Med.* 65: 487, 1966.
 22. Swift, M. y Hirschhorn, K.: Fanconi's anemia: inherited susceptibility to chromosome breakage in various tissues. *Ann. Int. Med.* 65: 496, 1966.
 23. Todaro, G., Green, H. y Swift, M.: Susceptibility of human diploid fibroblast strains to transformation by SV40 virus. *Science* 153: 1252, 1966.