



COMPENDIO DE HEMATOLOGIA

(Continuación)

3. ANEMIA PSEUDOLEUCÉMICA INFANTIL

Quizás no esté justificado incluir dentro de las anemias esenciales al proceso conocido con los nombres de pseudoleucemia esplénica infantil (Cardarelli) o anemia pseudoleucémica infantil (von Jakseh), pues es más que probable que no se trate de una entidad nosológica, sino de un síndrome, o de una variante biológica, como dice Naegeli, de una anemia secundaria que debería sus especiales caracteres a la manera peculiar de reaccionar los órganos hemopoiéticos en la infancia. También es posible que en otros casos se trate de anemias perniciosas o de formas leucémicas verdaderas, ya que el diagnóstico diferencial con estas últimas puede ser en ocasiones muy difícil.

La enfermedad se presenta rara vez en los primeros meses de la vida, alcanza el máximo de frecuencia al final del primer año, pudiendo decirse que transcurridos los tres años es excepcional. El sexo no tiene influencia alguna, pero en cambio la alimentación inadecuada (la enfermedad es rarísima en los niños criados al pecho) y las malas condiciones higiénicas constituyen factores de extraordinaria importancia. El raquitismo, la sífilis hereditaria y los trastornos gastrointestinales son muy frecuentes en estos pacientes y han sido considerados, según diremos luego, como causas de la enfermedad.

Sintomatología

La enfermedad se desarrolla lentamente con alteraciones del estado general; inapetencia, vómitos, diarreas, presentando la piel color pálido amarillento. Aparte de los signos comunes debidos a

la anemia es de netar, como fenómenos muy característicos, el aumento de volumen del hígado y sobre todo del bazo. El tamaño de este órgano puede variar mucho según los casos, pues mientras unas veces se halla moderadamente aumentado, en otras la esplenomegalia es enorme. No es raro que exista una micropoliadenopatía (heredosífilis?), siendo también frecuente encontrar la sintomatología correspondiente a un raquitismo grave. Muchos casos se acompañan de fenómenos hemorrágicos (epistaxis, gingivorragias, hemorragias intestinales y cutáneas, etc.) y en cuanto a la temperatura unas veces existe fiebre irregular, pero otras toda la enfermedad evoluciona en apirexia.

Cuadro hemático

Glóbulos rojos. El número de hematíes suele hallarse considerablemente descendido, encontrándose, en ocasiones, cifras inferiores al millón. De ordinario la disminución de la cantidad de hemoglobina es mayor que la que corresponde al número de hematíes, pero no son excepcionales los casos con valor globular superior a la unidad, si bien este valor nunca superaría a 1.30 (Naegeli).

En cuanto a las alteraciones cualitativas obsérvase anisocitosis, con microcitos y macrocitos, poiquilocitosis, policromatofilia, gran cantidad de hematíes con substancias granulofilamentosa y metacromática, en fin abundantísimo número de eritroblastos, que en ocasiones llega a adquirir imponente valor. Las más numerosas son las formas eritroblásticas ortocromáticas, pero también se hallan eritroblastos basófilos y hasta proeritroblastos. No es raro, tampoco, que aparezcan megaloblastos y megalocitos, indicando un retorno a la hemopoiesis embrionaria.

Glóbulos blancos. Lo más frecuente es que exista hiperleucocitosis alta de 20 a 30.000 elementos (en un caso de von Jaksch se contaron 114.000 leucocitos), pero en otros casos el número de glóbulos blancos puede ser apenas superior a lo normal. Como hace notar Bianchi al hacer el cálculo del número de leucocitos hay que tener presente que en la cámara se cuentan todos los elementos nucleados que existen y como la cantidad de eritroblastos puede ser elevadísima (20.00 en un caso de Lehndorff), es necesario descontarla de la cifra total hallada para obtener el número real de leucocitos.

De ordinario dominan los linfocitos (recordemos, sin embargo que la linfocitosis es fisiológica a la edad en que la enfermedad se presenta), hallándose también, en muchos casos, intensa monocitosis. Por lo que a la serie mieloide se refiere encuéntrase casi constantemente formas inmaduras, especialmente mielocitos, pero también pueden existir promielocitos y mieloblastos en cantidad moderada. Son raros o faltan totalmente los leucocitos eosinófilos y los basófilos, creyendo von Jaksch que esta ausencia permitiría establecer el diagnóstico diferencial con las leucemias.

Curso

En algunos casos la enfermedad puede terminar por la muerte en pocas semanas, pero de ordinario evoluciona en varios meses citándose, como caso extraordinario, el de Furrer que duró 5 años.

No siempre la enfermedad termina por la muerte pues puede curar merced a un tratamiento adecuado. Esta variada evolución es fácil de explicar teniendo en cuenta que, según hemos dicho, la anemia pseudoleucémica es un simple síndrome. Muy frecuentes son las complicaciones bronconeumónicas que terminan con la vida de los enfermos antes de que el proceso haya alcanzado caracteres de extraordinaria gravedad.

Anatomía e histología patológicas

Las lesiones más características encuéntranse en los órganos hemopoiéticos.

El bazo, que puede ser extraordinariamente voluminoso, tiene color rojo obscuro y sus folículos son apenas reconocibles. Al examen histológico se observa en unos casos alteraciones fibroadénicas y notable hemosiderosis, pero las más de las veces existe transformación mieloide de la pulpa con numerosos elementos correspondientes a la serie granulosa leucocitaria neutrófila y a la serie eritroblástica, en sus diferentes fases de maduración. Esta transformación mieloide, dice Naegeli, alcanza un tan alto grado que sólo es superado en las leucemias.

Los ganglios, ordinariamente aumentados de volumen, tienen coloración rojiza y microscópicamente suelen presentar formaciones linfoides muy desarrolladas (Fischer) aunque también pueden encontrarse nidos eritro y granulopoiéticos.

El hígado hállase por lo general de mayor tamaño que el normal, muy pálido y al examen histológico se comprueba la existencia de nidos mieloides intracinosos (Dominici, Naegeli, Lehn-dorff). Ostrowski observó en un caso que las células hepáticas tenían forma redondeada, como ocurre en el embrión.

La médula ósea suele ser roja en muchos territorios y al examen microscópico se hallan numerosos mieloblastos, que dominan sobre las formas maduras de granulocitos, abundantísimos eritroblastos y hasta megaloblastos. Contrariamente a la opinión de von Jaksch, de que faltan los elementos eosinófilos y basófilos, Naegeli señala la existencia de mielocitos eosinófilos. Finalmente Aschenheim y Benjamín dicen haber hallado también folículos linfoides en el seno de la médula ósea.

Concepto etiopatogénico

Según hemos dicho la mayor parte de los autores piensan con Naegeli que la anemia pseudoleucémica infantil es una variante biológica de las anemias secundarias, propia de la edad infantil y determinada por la especial manera de reaccionar los órganos hemopoiéticos en la primera edad. Recuérdese a este respecto que Reckzeh intoxicando animales con pirogalol observó hiperleucocitosis de 34.000 elementos, mientras que cuando se trataba de recién nacidos el número de leucocitos elevábase por encima de 100.000.

En este sentido la anemia pseudoleucémica infantil podría obedecer a causas tan diferentes como la sífilis, el raquitismo, la alimentación defectuosa, etc.

El papel del raquitismo ha sido considerado como esencial por Aschenheim y Benjamín, autores que llegan a denominar a la enfermedad megaloesplenía raquítica, pero en cambio Czerny y Klin-schmidt consideran como más importante factor causal a la alimentación inadecuada, especialmente el exceso de grasas (leche), las cuales administradas en gran cantidad tendrían una acción anemizante según probó experimentalmente Weltmann.

La intervención de un factor interno predisponente ha sido defendida por Glanzmann y por Eppinger. Este último supone que el cuadro morbozo que nos ocupa no sería otra cosa que la reacción imperfecta de una médula ósea funcionalmente lábil a cualquier factor que exagere la destrucción sanguínea, es decir emite una hi-

pótesis semejante a la invocada para explicar la anemia perniciosa del adulto.

Otros autores, como Luzet y Lehndorff, consideran a la enfermedad como una leucemia. Esta identidad que fué ya combatida por von Jaksch tiene en la actualidad pocos defensores. Sin embargo Bianchi admite que la anemia pseudoleucémica infantil sería una forma mixta de eritremia y leucemia (más adelante nos ocuparemos de estos problemas) a la que denomina hemohistioblastosis eritroleucémica eritrocitopénica.

Nosotros creemos con Eppinger que bajo el nombre de anemia pseudoleucémica infantil se han incluido procesos diferentes, y si bien en unos casos serían formas de anemias secundarias originadas por infecciones, raquitismo, trastornos gastrointestinales, etc., en otros, es muy posible que se trate de verdaderas leucemias. De todos modos es muy difícil tomar una posición decidida frente a estos últimos casos ya que en la infancia existe mayor facilidad que en el adulto para que se reaviven focos eritroleucopoiéticos extramedulares que podrían simular la lesión histológica de las leucemias.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la anemia perniciosa, con las leucemias y con las esplenomegalias parasitarias. Ya hemos indicado al ocuparnos de la anemia perniciosa que esta enfermedad no se presenta o es rarísima en la edad infantil, pero frente a esta opinión podría argüirse que la diferente manera de reaccionar los órganos hemopoiéticos del niño pudieran imprimirla un sello especial (leucocitosis en lugar de leucopenia, esplenomegalia acentuada) y entonces habría que considerar, al menos una parte de los casos de anemia pseudoleucémica infantil como formas de anemia perniciosa de la infancia, opinión que se halla justificada si se piensa que las lesiones histológicas pueden ser muy semejantes (focos eritropoiéticos displásicos y ortoplásticos en la médula ósea y fuera de ella; hemosiderosis).

En cuanto al diagnóstico diferencial con la leucemia ya hemos mencionado las dificultades con que tropieza, las cuales han obligado a algunos autores a identificar ambos procesos. El criterio diferencial de von Jaksch, basado en que en las leucemias existiría proli-

feración de leucocitos eosinófilos y basófilos que no es frecuente en la anemia pseudoleucémica infantil, carece de valor.

Finalmente las esplenomegalias parasitarias (palúdicas, leishmaniosas), pueden simular el cuadro de la anemia pseudoleucémica infantil (esplenomegalia, anemia). El hecho de vivir en comarcas palúdicas y el tipo de fiebre despertará la sospecha de paludismo que fácilmente será comprobado mediante la investigación de los parásitos en la sangre. En cuanto a la leishmaniosis infantil se tendrá en cuenta que rara vez llega a producir alteraciones hemáticas tan intensas como las anemias pseudoleucémicas y además se acompaña de leucopenia. En los casos sospechosos el examen del jugo esplénico, obtenido por punción, disipará todas las dudas.

Tratamiento

En los casos en que la enfermedad parezca estar ligada a una causa conocida (sífilis, raquitismo, tuberculosis, intoxicación gastrointestinal) se instituirá un tratamiento causal adecuado. Para el tratamiento dietético se tendrán en cuenta las ideas de Czerny y se cambiará la dieta láctea por dieta mixta con objeto de suprimir las grasas tan abundantes en la leche. Eppinger llega a suponer que la relativa rareza con que los pediatras vieneses observan ahora casos de anemia pseudoleucémica infantil, antes muy frecuentes, quizás sea debida al conveniente régimen dietético propuesto por Czerny.

Aparte de estos tratamientos causales se prescribirá arsénico para estimular la función de la médula ósea.

Algunos autores (H. Wolff, Sven Johanssen y Graf) han practicado con buenos resultados la esplenectomía. Difícil es juzgar el valor de esta operación, que no tiene un fundamento teórico, en una enfermedad que puede curar sin necesidad del tratamiento quirúrgico.

II. Policitemias

Con el nombre común de poliglobulias o policitemias designanse aquellos estados en los que existe un aumento real del número de glóbulos rojos y de la cantidad de hemoglobina, si bien el aumento de ésta no suele ser absolutamente paralelo al de los hematíes.

Al decir aumento real excluimos implícitamente las poliglobulias falsas, es decir, las condicionadas por espesamiento de la sangre a consecuencia de grandes pérdidas de líquido (diarreas profusas, etc.) o las simuladas por desigual repartición de los elementos sanguíneos en los territorios vasculares.

Siguiendo el plan general que nos hemos propuesto estudiaremos primeramente las policitemias secundarias (eritrocitosis) para ocuparnos luego de las esenciales.

A. Policitemias secundarias (ERITROCITOSIS)

Eritrocitosis provocadas por defectuosa oxigenación de la sangre. Siendo los hematíes los elementos encargados de conducir al seno de los tejidos el oxígeno necesario para las combustiones compréndese que todas las causas que dificulten la oxigenación de la hemoglobina deben provocar, como un fenómeno de compensación, el aumento del número de glóbulos rojos.

Las causas que dificultan la fijación del oxígeno sobre los hematíes pueden depender de las condiciones del ambiente (enraecimiento del aire con disminuida tensión del oxígeno atmosférico), de alteraciones de la función respiratoria (trastornos cardíacos).

cos o broncopulmonares), en fin de modificaciones de la hemoglobina que obstaculicen que se fije sobre ella el oxígeno o que impidan que el oxígeno fijado sea cedido a los tejidos (algunos venenos sanguíneos).

La eritrocitosis más típica dependiente de las condiciones del ambiente es la eritrocitosis de los *climas de altura* que observada ya por Paul Bert, Viault, Laquer, etc., ha sido objeto de detenidas investigaciones por Bürker, Abderhalden, etc. Trátase generalmente de policitemias más moderadas de lo que se creyó en un principio (Bürker) y aunque algunos autores las consideran como poliglobulias falsas, por desigual repartición de los elementos sanguíneos, hoy son más numerosos los investigadores que admiten se trata de un aumento real debido a hiperfunción medular. Así lo comprueban los estudios de Zuntz, quien en los animales llevados a climas de altura encontró territorios más extensos de médula roja que en los conservados en el llano, y las investigaciones de Bürker que en las mismas condiciones halló una disminución del hierro hepático, fenómeno que consideró debido al mayor consumo que impone la formación de nuevos hematíes. La demostración de que estas eritrocitosis son debidas a la defectuosa fijación del oxígeno condicionada por la escasa tensión de este gas en la altura, fué dada por Koranyi al observar que la cifra de glóbulos rojos descendía a la normal haciendo respirar oxígeno puro a los sujetos con policitemias de altura. Estas eritrocitosis comienzan poco tiempo después de llegar a la montaña, alcanzan su máximo a los 8 - 14 días y desaparecen pronto al volver al llano.

Entre las eritrocitosis producidas por *alteraciones cardiopulmonares* recordaremos en primer término, por ser la que da lugar a eritrocitosis más elevadas (hasta 12 millones), las originadas por lesiones congénitas del corazón con cianosis (Pentzoldt, Taennissen, etc.). Poliglobulias evidentes, pero menos acentuadas encuéntrase también en casos de lesiones cardíacas adquiridas, de estenosis de las vías aéreas (Quiserne, Marcel Labbé, etc.) de enfisema, etc. En contra de la opinión de Grawitz, que consideraba a estas poliglobulias como falsas, Weber y Dorner, Lorrain Smith y Kisack mantienen que se trata de policitemias por hiperproducción de hematíes, habiendo observado Weil y Mackey la transpormación roja de la mé-

dula ósea en los cardíacos congénitos y Kikushi y Luce en los enfi-sematosos. La causa del fenómeno sería, según ya hemos indicado, el *hambre de oxígeno* pues estas policitemias ceden mediante la inhalación de dicho gas (Koranyi y Bence).

Finalmente las poliglobulias que se presentan en algunas *intoxicaciones*, por ejemplo con óxido de carbono (Münzer y Palma, etc.), nitrobenzol, etc. también podrían considerarse como debidas a la misma causa, esto es, a la necesidad de oxígeno pues en tales casos la hemoglobina se transforma en cuerpos estables (carbo-oxi-hemoglobina, metahemoglobina) incapaces de ceder su oxígeno a los tejidos.

Aparte de estas poliglobulias secundarias que constituyen, sin duda, el grupo más importante de las eritrocitosis, podríamos considerar también en este lugar las producidas por determinadas substancias que tendrían una acción excitadora de la eritropoiesis. Entre tales substancias merecen citarse el arsénico, que administrado a pequeñas dosis produce poliglobulia (Fenoglio, Bettmann, etc.), y las sales solubles de radio empleadas en inyecciones (Brill y Zehner, Gudzent y Halberstädter). Es posible, también, que la tuberculina tenga una acción análoga pues Franke observó poliglobulia después de la inyección de dicha substancia y Mircoli y Tarchetti encontraron cifras superiores a la normal en algunos tuberculosos, creyéndolo debido a una acción excitadora del antígeno tuberculoso sobre la médula ósea.

Antes de terminar recordaremos que Hess y Saxl han supuesto que las poliglobulias producidas por algunos tóxicos (fósforo, arsénico, estriénina, caféina, etc.) no se deberían a hiperformación de elementos sino que estarían originadas por una paralización de la destrucción de los hematíes en el hígado, opinión cuya exactitud es muy dudosa.

B. Policitemias esenciales

En este grupo hay que considerar dos tipos: En uno de ellos, al que realmente corresponde el nombre de policitemias esenciales, se encuentra un marcado aumento del número de hematíes y de la cantidad de hemoglobina, pero este aumento se realiza a ex-

pensas de elementos totalmente maduros, siendo raro que se encuentren algunos eritroblastos ortocromáticos. En el segundo tipo el aumento del número de glóbulos rojos puede no existir e incluso estar substituido por anemia, siendo lo más característico la existencia en la sangre circulante de numerosas formas inmaduras de la serie roja que casi siempre van acompañadas de formas inmaduras de la serie leucocitaria. Este tipo es el que se conoce con los nombres de eritremias, eritroleucemias o leucoeritremias.

1. Policitemias esenciales propiamente dichas

(Formas Vaquez, Geisböck, Mosse)

El conocimiento de las poliglobulias data de poco tiempo, debiéndose a Vaquez el acabado estudio de la forma que lleva su nombre. Más tarde Geisböck, Mosse y muy recientemente Escudero han pretendido separar como formas independientes algunos casos cuya sintomatología ofrecía determinadas particularidades, pero, no obstante por el momento nos parece más aconsejable hacer una descripción común, poniendo en especial relieve aquellos signos en que se apoyan los mencionados autores para individualizar las formas que llevan sus nombres. Es muy posible, sin embargo, que cuando llegue a conocerse con exactitud la etiopatogenia de estos procesos y se tenga la demostración de que obedecen a mecanismos patogénicos diferentes estará justificado establecer una completa separación entre las que hoy sólo pueden considerarse como distintas formas clínicas.

La enfermedad suele aparecer entre los 40 y 60 años, pero también se han descrito casos en jóvenes de 17 a 18 (Chace, Sandesky, etc.). Ambard y Fiessinger refieren un caso congénito y Blumenthal llega a decir que la enfermedad es congénita aunque únicamente se manifiesta en la edad avanzada. Según Lucas este proceso se presenta con más frecuencia en el hombre que en la mujer.

Sintomatología

Los enfermos acuden al médico por padecer violentos dolores de cabeza, crisis de congestión cefálica, mareos o zumbidos de

oídos. En otros casos son las hemorragias (epistaxis, hematemesis, hemorragias retinianas, etc.) el síntoma más alarmante y no faltan tampoco los enfermos que se hacen observar a consecuencia de los dolores abdominales o del tumor abdominal (esplenomegalia). En fin, se recuerdan casos en los que el paciente ha acudido a un dermatólogo por creer que la especial coloración de la piel era debida a una enfermedad cutánea.

Todos esos síntomas comienzan insidiosamente y en realidad el enfermo no puede señalar desde cuando se ha iniciado su proceso.

Contra lo que podía suponerse muchos de estos pacientes (los que constituyen el grupo forma Vaquez) no corresponden al tipo llamado en un tiempo pletórico, sino que de ordinario se trata de sujetos delgados. Ese tipo apoplético o pletórico es más frecuente sin embargo en otros casos (forma Geisböck).

Lo que más llama la atención y permite casi establecer el diagnóstico es la característica coloración de la piel, que no es el color cianótico de los cardíacos, sino rojo obscuro más marcado en las mejillas y orejas, que se exagera por el frío y por las excitaciones. Muy rojas hállanse también las mucosas de la boca, fauces y conjuntivas. El característico color de la piel no parece deberse únicamente al aumento del número de glóbulos rojos pues no se presenta en las poliglobulias secundarias, creyendo Pinkus que intervendría la repleción de los vasos de las capas profundas de la piel que al transparentarse a su través conferirían a aquella la particular coloración antes mencionada sin necesidad de que la sangre sea más oscura que lo normal. Esa repleción y dilatación de los vasos da lugar en el fondo del ojo a imágenes bastante características sobre las que ha llamado la atención Uthoff, el cual ha encontrado en dicho lugar dilataciones fusiformes de las ramas venosas que algunas veces originan verdaderas varicosidades.

Weintraud, Türk, Weber, etc. han observado en algunos casos eritromelalgia, es decir, enrojecimiento, tumefacción y dolor de las extremidades de las manos y de los pies.

La anormal repleción de los vasos ocasiona, según ya hemos dicho, frecuentes hemorragias nasales, gingivales, gástricas, intestinales y cutáneas, algunas veces muy intensas, produciéndose en estos casos un alivio de los síntomas generales.

Estos síntomas consisten especialmente en excitabilidad psíquica o sensación de quebrantamiento, dolor de cabeza, vértigos, zumbidos de oídos. En algunos casos las alteraciones nerviosas se presentan en primer plano, siendo unas veces consecuencia de hemorragias cerebrales (hemiplejía, afasia), y otras al parecer independientes de todo fenómeno hemorrágico. Recordemos el caso de Jacobs en el que se observó hemiplejía y amaurosis 4 años antes de comprobarse la poliglobulia y otro nuestro con síntomas de tumor ponto-cerebeloso (sifilítico?). Finalmente, como hace notar Pittaluga, son frecuentes las alteraciones endócrino-vago-simpáticas, citándose casos con síntomas de la enfermedad de Basedow (Tyrrel).

La temperatura es subnormal en algunos enfermos (Koster, Jacobs, Hirschfeld, Stern).

Ocupémonos ahora de algunos síntomas que muy marcados y característicos en unos casos faltan en otros, por lo cual han servido para establecer diferentes tipos clínicos.

En unos casos, los descritos primeramente por Vaquez, encuéntrase *esplenomegalia*, que moderada unas veces puede ser otras muy notable, variando su intensidad en un mismo paciente durante el curso de la enfermedad. La esplenomegalia puede acompañarse de dolores más acusados en unas posiciones que en otras (periesplenitis).

En otros casos, en los que falta la esplenomegalia, lo característico es el *aumento de la presión sanguínea* (forma hipertónica de Geisböck). En estos enfermos suele existir hipertrofia cardíaca sin que se hallen signos notables de arterioesclerosis y en un 50 % se presenta además albuminuria. Türk supone que el aumento de la presión es accidental y dependiente del estado del sistema vascular y Orłowski cree que es debido a una nefritis crónica concomitante, opinión a la que se adhiere Naegeli.

En un tercer tipo de casos, como los observados por Guinon, Rist y Simon, Türk, Mosse, etc. y reunidos en un grupo por Mosse con el nombre de *policitemia esplenomegálica con ictericia y urobilinuria* preséntase la sintomatología especial que por el nombre puede colegirse, encontrándose en la autopsia lesiones cirróticas del hígado.

Finalmente Escudero ha individualizado otro tipo de *policitemia*

témias con lesiones vásculo-bronco-pulmonares de etiología sifilítica.

Aparte de estas diferentes formas puras encuéntranse formas mixtas y así por ejemplo Arnstein ha descrito casos sin esplenomegalia ni hipertensión y von Decastello ha observado enfermos con esplenomegalia e hipertensión, todo lo cual nos afirma más en nuestra idea de que por el momento lo más razonable es estudiar conjuntamente, siguiendo el ejemplo de Naegeli, todos los casos de policitémias esenciales.

Cuadro hemático

Glóbulos rojos. El número de glóbulos rojos hállase aumentado, oscilando las cifras más comúnmente halladas entre 6.000.000 y 8.000.000. Como cifras máximas pueden citarse las encontradas por Jedwabnikis (20.000.000) Alexander (19.000.000) Seufert (15.000.000), Hnateks (14.000.000) y Koster (13.600.000). Este aumento se comprueba tanto en la sangre capilar como en la venosa y arterial, pero puede variar extraordinariamente en un mismo enfermo en el curso del proceso.

La cantidad de hemoglobina sufre también un ascenso notable (120-150) pero siempre el valor globular es inferior a la unidad. La cifra hallada por Koster, 240, en el caso antes mencionado es la más alta que se conoce.

De ordinario apenas existen alteraciones cualitativas de los hematíes, pues sólo en algunos casos se ha encontrado policromatofilia moderada y aumento del número de elementos con sustancia granulofilamentosa, así como raros normoblastos. Los casos en que se hallan numerosas formas de eritroblastos inmaduros corresponderían más bien a las llamadas eritremias.

La resistencia globular no ha sido objeto de estudios sistemáticos. Nosotros hemos hallado en dos casos notable aumento de la resistencia máxima y en otro extraordinaria disminución de la resistencia mínima. Al tratar de la etiopatogenia volveremos a ocuparnos de este asunto.

Glóbulos blancos: El número de leucocitos es en muchos casos normal (en uno de nuestros casos existía incluso ligera disminución), pero también se han encontrado hiperleucocitosis elevadas de 30 a 54.000 (Weintraud). Casi siempre este aumento es debido

a la presencia de numerosos leucocitos neutrófilos, incluso con aparición de mielocitos (36 % en un caso de Blumenthal).

Los casos en que las formas inmaduras de leucocitos llegan a ser del tipo de mieloblastos y promielocitos, así como aquellos en que se ha hablado de transformación de policitemias en anemia (Freund) o en leucemia (Erich Meyer, Herxheimer, Hirschfeld) deben ser incluidos en las eritroleucemias.

Plaquetas. El número de plaquetas encuéntrase aumentado (Türk), habiendo alcanzado la cifra de 750.000 en un enfermo de Le Sourd y Pagniez.

Propiedades físicas y químicas. La *cantidad total* de sangre hállase aumentada, en algunos casos extraordinariamente. El aumento de volumen débese a los hematíes pues la cantidad de plasma incluso se halla disminuida (según Stahelin el 80 % corresponde a los glóbulos rojos y únicamente el 20 % al plasma). La *viscosidad* se halla considerablemente exagerada, cosa que ya se observa simplemente al llenar la pipeta del cuentaglóbulo. El suero es pobre en *albúmina* (Weintraud, Senator, Rubinstein, Naegeli) y según Naegeli contiene bilirubina. Mencionaremos además que varios autores (Mohr, Lommel, etc.) encontraron una disminución de la *capacidad fijadora de oxígeno* de la hemoglobina, pero este fenómeno, sobre el que se fundaron teorías patogénicas no ha sido confirmado por Masing, Morawitz, etc. que han hallado completo paralelismo entre proporción de hemoglobina y fijación de oxígeno.

Según la mayor parte de los autores la *coagulación* está acelerada, pero Laubry y Doumer la hallaron, por el contrario, retardada.

Antes de terminar cuanto se refiere a las alteraciones hemáticas y por ser fenómenos ligados con la destrucción de la sangre recordaremos que, aunque algunos autores han encontrado eliminación de hierro por la orina (Abeles, Gordon), es excepcional la urobilinuria, salvo en la forma individualizada por Mosse. Eppinger dice también haber encontrado cifras relativamente bajas de estercobilina y hace notar que en sus casos la bilis era muy clara.

Curso

Realmente no puede conocerse con exactitud la duración de la enfermedad pues ya hemos indicado que jamás el paciente es ca-

paz de darnos datos precisos de cuándo se inició el proceso. De todos modos puede decirse que se trata de una enfermedad de larga duración, citándose como caso muy prolongado el de Jacobs que murió después de 12 años a consecuencia de una operación independiente del proceso hemático. La muerte sobreviene casi siempre a consecuencia de hemorragias, especialmente cerebrales.

Anatomía e histología patológicas

En los cadáveres de los policitémicos el fenómeno que más llama la atención es la extraordinaria cantidad de sangre que mana de las vísceras al ser seccionadas. En muchas ocasiones encuéntranse también lesiones hemorrágicas o residuos de antiguas hemorragias en diferentes órganos, particularmente en el cerebro, así como trombosis venosas, sobre todo en la vena porta. En cuanto a las restantes alteraciones de los órganos son inconstantes (salvo las que se refieren a los órganos hemopoiéticos). Así por ejemplo, el corazón puede hallarse hipertrofiado en unos casos, pero en otros tiene caracteres normales; las lesiones arterioescleróticas son frecuentes, pero esto no puede extrañar si se considera la edad de los enfermos; las alteraciones hepáticas se encuentran tan sólo en una parte de los casos (los que constituyen la forma individualizada por Mosse) y se trata de procesos cirróticos. en fin en ciertos enfermos se ha señalado también la existencia de nefritis crónica.

Las alteraciones de la médula ósea se revelan macroscópicamente por la transformación roja de extensos territorios, que presentan el color de la médula infantil (Westenhöfer) o el aspecto que ofrece la médula ósea de los individuos con anemia perniciosa (Hirschfeld). Este color rojo no solo se debe a la hiperemia, sino también a las alteraciones hiperplásicas, que aunque en su mayor parte corresponden a la serie roja, representada por enorme cantidad de normoblastos (Glaessner, Wakasugi, Sunde, etc.), también intervienen la serie leucocitaria y megacariocítica (Senator, Hirschfeld, Löw y Popper, etc.).

Las lesiones esplénicas son muy complejas. En unos casos, como los de Rendu y Widal, Meutard Martin y Lefas, Pollet y Gallavardin, Cova y Bono, etc.) existían lesiones tuberculosas y esta frecuente coexistencia de la poliglobulia y de la tuberculosis primitiva del bazo dió motivo a que Rosengart llegase a decir que esta afec-

ción sería la causa de la policitemia. En otros casos se encontró un gran quiste (Hirschfeld) o una proliferación fibrosa que había ahogado todo el tejido esplénico (Cominotti). En una palabra, es muy frecuente que en los individuos policitemicos existan alteraciones del bazo que significan una verdadera anulación funcional del órgano y este hecho tiene particular interés por lo que se refiere a la etiopatogenia, según tendremos ocasión de decir más adelante.

Otra alteración que hay que estudiar en el bazo es su posible intervención en la formación de hematíes y a este respecto hay que citar que en algunos casos (Hutchinson y Miller, Reneki, Hirschfeld) se ha hallado escasos nidos de transformación mieloide. El número de eritroblastos que se encuentran en el bazo es de ordinario tan pequeño que la mayor parte de los autores afirman que en las policitemias la eritropoiesis esplénica desempeña un papel despreciable. (1)

También es nula la intervención del hígado en la eritropoiesis de los poliglobúlicos pues por el examen microscópico del hígado tan sólo se comprueba dilatación capilar y congestión. Unicamente Dinkler cita haber hallado numerosas figuras mitóticas en células situadas en el interior de los vasos hepáticos.

En cuanto a la posible transformación mieloide de los ganglios sólo existen observaciones aisladas como la de Minot y Bukman.

Un fenómeno que merece se le dedique alguna atención, pues su conocimiento interesa por lo que a la patogenia del proceso se refiere, es el concerniente a las alteraciones anátomo-histológicas que nos permiten deducir la intensidad con que se realiza en estos enfermos, la destrucción de los hematíes; es decir la existencia o ausencia de hematíes o hemosiderina en las células del sistema retículo endotelial espleno-hepático-ganglionar. Estos estudios se deben principalmente a Eppinger, el cual ha encontrado pequeña cantidad de hemosiderina en el bazo, pero intensa hemosiderosis ganglionar. Ciertamente es que estos hallazgos no autorizan a sostener que en las policitemias se halle muy exagerada la destrucción hemática, pero menos permiten asegurar que se encuentre disminuída, como parece pen-

(1) Ascoli tampoco pudo encontrar normoblastos en el jugo esplénico obtenido por punción durante la vida del enfermo.

sar Eppinger, fundándose en otros fenómenos, tales como la escasa coloración de la bilis. Lo más que puede admitirse es que la destrucción hemática no se exagere en la proporción suficiente para compensar y anular la exagerada eritropoiesis. Es decir, quizás, existiría una insuficiencia relativa de la función hemocaterética.

Concepto etiopatogénico

Como siempre ocurre cuando la esencia de un fenómeno nos es desconocida las hipótesis formuladas para explicar las policitemias esenciales son numerosas. Para unos autores las policitemias de que nos estamos ocupando merecerían ser catalogadas dentro de las eritrocitosis secundarias como un caso particular de las poliglobulias por *hambre de oxígeno*. Tales son las hipótesis de Lommel y Mohr, basadas en una supuesta y no confirmada disminución de la capacidad fijadora de oxígeno que tendría la hemoglobina de estos enfermos; la de Senator, incluso abandonada por su autor, que se fundaba en la exageración del metabolismo gaseoso con alto consumo de oxígeno encontrada en un paciente; la de Bergmann y Pleseh, que consideraban a las poliglobulias como un fenómeno compensador en los casos de defectuosa oxigenación pulmonar (alteraciones pulmonares o cardíacas); en fin la de Röver, quien suponía que, al menos en algunos casos, el oxígeno se hallaría unido en la sangre a substancias que luego dificultarían su cesión a los tejidos.

Como puede observarse todas estas hipótesis se basan en datos falsos o inconstantes y por ello han encontrado escasos partidarios.

Siguiendo otro orden de ideas Türk fué el primero que estableció una comparación entre policitemias y leucemias, pero esta teoría, que Türk emitió para explicar la patogenia de las policitemias esenciales y que fué combatida por Pappenheim, ha vuelto a recogerla la escuela italiana de Ferrata aplicándola a aquellos procesos que con el nombre de eritremias serán considerados al final de este capítulo.

Resta, por último, otra hipótesis que todavía no ha podido formularse íntegramente, pero que de modo más o menos determinado es apuntada por gran número de hematólogos (Naegeli, Hirschfeld, Pittaluga). Nos referimos a aquella que considera a las policitemias como consecuencia de un trastorno del mecanismo regu-

lador de la hemopoiesis, teoría que ya fué defendida por nosotros en el Congreso de Medicina de Madrid hace 10 años.

Recordemos, siquiera sea brevemente, aquellos escasos datos que conocemos respecto a la regulación de la función de la médula ósea y especialmente de su función eritropoiética. Tales funciones parecen hallarse reguladas por la relación recíproca de los órganos hemopoiéticos entre sí y las glándulas de secreción interna, presididas a su vez por el sistema nervioso vegetativo. Mencionaremos en primer término que entre sistema linfoide y mieloide, bien que ambos tengan el mismo origen, existe un cierto antagonismo. En el niño normal y todavía más en los estados patológicos (diatesis linfáticas, estado tímico-linfático) en que existe una hiperfunción del sistema linfoide, la función de la médula ósea es torpe, como lo demuestra la cifra de hematíes, que a lo sumo llega a los límites inferiores normales, y la leucopenia neutrófila. Es posible que las poliglobulias con presencia de elementos jóvenes (cuerpos de Jolly) observadas por algunos autores después de la esplenectomía y que han dado lugar a que Hirschfeld suponga que el bazo segrega una hormona enfrenadora de la función medular, no sean sino la consecuencia de la eliminación de un órgano linfoide de la importancia del bazo.

Frente a este factor inhibitor de la eritropoiesis (secreción interna de los órganos linfoides, especialmente del bazo y del timo y posiblemente de algunas verdaderas glándulas de secreción interna), otros órganos endócrinos producirían sustancias de acción estimulante. Entre éstos habría que citar las glándulas suprarrenales y la tiroides. En cuanto a las primeras recordaremos que según Wiesel y Hedinger existiría en el estado tímicolinfático una debilidad cromafina que quizás sería una de las causas de la hipofunción medular. Por el contrario la administración de adrenalina sería seguida, según Bertelli, Falta y Schweeger, de un considerable aumento del número de glóbulos rojos y aunque los mencionados autores suponen que se trataría de un fenómeno complejo en el que intervendrían diversos factores hay que reconocer que uno de ellos sería la hiperactividad mieloide pues en la sangre periférica hallaron normoblastos en número variable. También nosotros hemos observado que en los cavia sometidos a pequeñas dosis de adrena-

lina la médula ósea presentaba alteraciones que denotaban gran actividad del tejido. Por otra parte Friedman habiendo encontrado poliglobulia en los enfermos con úlcera del duodeno la relaciona con los resultados experimentales de Bertelli, Falta y Schweeger y sostiene que la causa tanto de la poliglobulia como de la úlcera del duodeno sería la hiperfunción suprarrenal que por una parte estimularía la función medular y por otra daría origen a la úlcera, por su acción sobre los vasos.

También la secreción tiroidea ejercería una acción estimulante, pues así lo demuestran el aumento del número de glóbulos rojos que se produce por la administración de sustancia tiroide (Blumenthal, Lepine, Luna, Mansfeld, Zondek), la anemia que tiene lugar en los animales tiroidectomizados (Asher y Dubois) y en el mixedema, en fin la ausencia de las poliglobulias de altura y la lenta regeneración hemática después de la sangría en los animales a los que se ha extirpado la tiroides (Mansfeld).

En los límites fisiopatológicos nosotros hemos observado que en aquellos sujetos con alteraciones del sistema vegetativo tendientes al tipo llamado simpácticotónico (hiperadrenalinalinemia, hipertiroidismo) las cifras de hematíes encuéntranse por encima de los límites fisiológicos superiores (cifra media 5.750.000), mientras que las individuos con predominio del vago tienen inversión de la fórmula leucocitaria (leucopenia neutrófila) y ligera anemia (cifra media 4.800.000).

Aparte de estas complejas relaciones interorgánicas hay que tener en cuenta que, teóricamente, la extirpación o las lesiones destructivas de un órgano, como el bazo, donde se cumple en modo principal la destrucción de los hematíes debe producir poliglobulia, al menos hasta que otros órganos compensen la falta de función esplénica. Así han explicado, algunos autores, el aumento del número de glóbulos rojos que puede observarse a los pocos días de extirpar el bazo y así interpretamos nosotros la poliglobulia encontrada en un caso de presunto quiste hidatídico esplénico (el diagnóstico se hizo por la existencia de eosinofilia y positividad de la reacción de Weinberg, pero no pudo comprobarse de modo seguro pues la enferma rehusó la intervención operatoria) en el que el aumento del número de hematíes (hasta 6.500.000) no se acompañaba

inyecta en otros animales. Es probable que tal substancia se encuentre ya en los animales normales, bien que su cantidad o acción se exagere después de las sangrías, para facilitar la compensación.

Como puede colegirse de lo expuesto la regulación de la eritropoiesis es un fenómeno complejísimo y por ello no debe admirar que al tratar de aplicar nuestros conocimientos sobre este problema a la explicación de la patogenia de las policitemias no pueda hacerse de una forma clara y decisiva.

Sin embargo analizando los datos que nos suministran la anatomía patológica y la sintomatología de los policitémicos se hallan muchos argumentos en favor de que en tales enfermos existen alteraciones indudables de los mecanismos fisiológicos reguladores de la eritropoiesis. Así por ejemplo en algunos casos de la enfermedad de Vaquez se encuentran lesiones tuberculosas del bazo u otras alteraciones que destruyen el parénquima esplénico, las cuales podrían ser causa de poliglobulia por hiperfunción de la médula ósea al faltar la acción inhibitoria que, según Hirschfeld, ejerce el bazo (1).

En otros casos en que se hallan ausentes las alteraciones esplénicas se encuentra hipertensión y aunque se haya invocado como causa de ella la arterioesclerosis o las lesiones incipientes de nefritis quizás pudiera tratarse de estados de suprarrenalismo.

También en algún caso se ha observado la coexistencia de policitemia y de síntomas de la enfermedad de Basedow (Tyrrel) y si bien es raro el cuadro típico de esta enfermedad es muy frecuente, como dice Pittaluga "que en estos enfermos existe un complejo desequilibrio del sistema nervioso visceral, que recuerda, desde luego, la neurosis vago-simpática de Ramond y Carré y aun a veces dominan los síntomas de tipo simpácticotónico".

Finalmente existe en la literatura una observación del más alto interés para la patogenia. Nos referimos al hallazgo de Walter,

(1) Salvo casos excepcionales como el nuestro, antes mencionado, es difícil que las poliglobulias puedan ser consecuencia de una falta de la función hemocaterética pues aunque Eppinger parece inclinarse hacia esta hipótesis, no nos parece justificando ya que en los mismos casos de este autor la existencia de hemosiderosis ganglionar y de ligera hemosiderosis esplénica es suficiente para eliminar tal creencia. Por otra parte la transformación roja sufrida por gran parte de la médula ósea obliga a considerar a la poliglobulia como un fenómeno activo y no pasivo por falta de destrucción de los hematíes. Lo más que puede admitirse es que exista una insuficiencia relativa de la hemocateresis.

quien inyectando a un enfermo de anemia perniciosa suero de un policitémico produjo un aumento del número de hematíes desde 700.000 a 4.500.000. De este fenómeno podría deducirse que en el suero de los poliglobúlicos circularían substancias excitadoras de la eritropoiesis comparables a las halladas por Carnot y Deflandre en los animales sangrados, en la época de la regeneración.

Todas estas observaciones nos llevan a concluir que, aunque por el momento no puede formularse una hipótesis aplicable a todos los casos, es indudable que la teoría de un trastorno de los mecanismos reguladores de la eritropoiesis es la que más satisface y la que quizás en plazo no lejano llegue a aclarar el hoy todavía obscuro problema.

En cuanto a si estos trastornos tienen carácter congénito o adquirido parece que, salvo aquellos casos quizás originados por lesiones destructivas (tuberculosis, etc.) del parénquima esplénico, deben ser considerados como consecuencia de una especial constitución endócrino-nerviosa y si bien es cierto que casi siempre la enfermedad se presenta en edad madura es posible que ello sea porque existan fenómenos compensadores que fallan al llegar a cierta edad, aparte de que con toda probabilidad el signo poliglobulia debe existir mucho antes de que los sujetos se sientan enfermos y acudan a la consulta del médico. Así piensa Blumenthal al decir que todas las poliglobulias son congénitas y esta opinión se fortalece con el conocimiento de los casos de poliglobulia familiar publicados por Engelking. (1)

Diagnóstico

El diagnóstico es fácil y únicamente es necesario establecer el diagnóstico diferencial con las eritrocitosis secundarias, lo cual se consigue teniendo en cuenta la existencia de causas capaces de producir estas últimas, así como la sintomatología propia de las policitémias esenciales.

Tratamiento

Desconociéndose la causa de las policitémias esenciales no

(1) En la observación de Engelking la enfermedad había sido padecida por la abuela, la madre y siete hijos, así como por una hermana de la abuela y un hijo de ella.

hay ni qué decir que estamos privados de tratamientos causales. El tratamiento por inhalaciones de oxígeno, recomendado por Koryani, Bence, Seufert y Senator y con el cual el primero afirma haber obtenido una curación, podría ser considerado como causal si se hubiera confirmado que las policitémias de que en este lugar nos ocupamos fueran consecuencia de defectuosa oxigenación, pero como ya hemos indicado esta hipótesis ha sido rechazada.

Tampoco ha dado resultado suficientemente satisfactorio el régimen alimenticio pobre en hierro propuesto por Paul Ehrlich y Rosengart.

Por todo ello se ha recurrido al tratamiento sintomático y teniendo en cuenta que las profusas hemorragias proporcionan gran alivio a los enfermos, se ha recomendado practicar periódicamente sangrías de 500 a 700 cm³ con las cuales Fuchs, Winter, Hörder, etc. han obtenido buenos resultados.

Conociendo la acción que ejerce el benzol sobre los hematíes Királyfi y luego Geisböck lo han empleado para el tratamiento de las policitémias, pero su uso no es recomendable pues según los estudios experimentales de Selling, Pappenheim, Klemperer e Hirschfeld, dicha substancia da lugar a lesiones hepáticas y renales. Con el mismo objeto de provocar una mayor destrucción hemática Eppinger ha utilizado venenos hemolíticos. En sus primeros ensayos empleó la toluidiamina pero como esta substancia no siempre es bien tolerada y provoca diarrea la substituyó por inyecciones hipodérmicas diarias de clorhidrato de fenilhidracina (dosis progresivas desde 2 cm³ de la solución al 1 % hasta 5 cm³ de la solución al 5 %). Este método no está exento de peligros según ha podido observar Taschenberg.

La esplenectomía o la irradiación del bazo han sido propuestas por algunos autores (Rosengart, Rydgaard). Este tratamiento, como dice Hirschfeld, está teóricamente contraindicado pues basta recordar que en el origen de las policitémias no puede descartarse que intervenga una hipofunción o afunción esplénica. Por esto Hirschfeld mantiene que quizás pudiera obtenerse algún beneficio mediante la irradiación con dosis excitantes.

Hasta ahora los mejores resultados se han conseguido con la irradiación de la médula ósea (esternón, tibia) asociada o no a

la irradiación esplénica, citándose un caso de Hirschfeld en el que después de transcurridos 5 años de la irradiación no había vuelto a presentarse poliglobulia, no obstante persistir la esplenomegalia. Resultados semejantes a los conseguidos con rayos X pueden obtenerse con radio (Högler) o con la inyección intravenosa de torio X (Rosenfeld).

2. Eritremias

Según hemos indicado Türk consideró a las policitemias esenciales como un proceso que sería al aparato eritroblástico lo que las leucemias son al leucoblástico. Este modo de pensar fué combatido por Pappenheim al mantener que en todos los casos las poliglobulias son reaccionales y comparables, por tanto, a las leucocitosis. La presencia de eritroblastos ortocromáticos en algún caso, no bastaría para establecer un parangón con las leucemias, pues el fenómeno sería equiparable a la presencia de mielocitos en casos de leucocitosis.

Ahora bien, la referida teoría de Türk ha sido recogida por algunos autores italianos (De Guglielmo, Reitano, etc.) pero no ya aplicándola a la enfermedad de Vaquez, como hacía Türk, sino a aquellos otros casos en que lo esencial es la presencia de numerosas formas inmaduras de la serie roja en la sangre y sobre todo en los parénquimas hemopoiéticos.

Como la descripción de estos procesos no pertenece en rigor a este lugar, pues en ellos la policitemia es rarísima, y como por otra parte su perfecto conocimiento sólo puede conseguirse después de haber estudiado la naturaleza de los procesos leucémicos y sus diferentes formas, preferimos demorar su exposición y ocuparnos de las llamadas eritremias al tratar de las alteraciones de la serie roja en las leucemias.

III. Leucocitosis

Ordinariamente designase con el nombre de leucocitosis el aumento del número de glóbulos blancos, pero nosotros siguiendo a Pappenheim, Schilling etc. aplicamos dicha designación a todas las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los leucocitos, salvo aquellas que por su naturaleza especial corresponden a los procesos leucémicos.

El número total de leucocitos por milímetro cúbico presenta en condiciones fisiológicas oscilaciones bastante amplias siendo sus límites normales en el adulto de 5.000 a 10.000, sin que esto quiera decir que cantidades ligeramente inferiores o algo superiores a las indicadas presupongan la existencia de un proceso patológico.

Para poder valorar con más exactitud la significación de esas posibles desviaciones cuantitativas hay que tener en cuenta la hora en que se practica el examen y la posición (en pie o echado) en que se halla el sujeto. Las investigaciones de Ellermann y Erlandsen han podido fijar que mientras la cifra media de leucocitos es de 7.400 a las 6 de la mañana alcanza hasta 10.000 a las 10 de la noche, teniendo más importancia para la cantidad de leucocitos la hora en que se hace la toma de sangre que la ingestión de alimentos. También tiene gran influencia la posición corporal en que se halle el sujeto pues los estudios de Hasselvach y Heyerdahl, confirmados por Ellermann y Erlandsen y por Jorgensen demuestran que al pasar de la posición vertical a la horizontal la modificación en más puede alcanzar hasta un 100 % y al contrario.

Para designar el aumento del número de glóbulos blancos se emplea la designación hiperleucocitosis, mientras que su disminución se denomina leucopenia, pudiendo clasificarse los diferentes grados con las palabras moderada, media e intensa.

Según quedó ya expuesto en uno de los primeros capítulos, existen en la sangre tres tipos fundamentales de leucocitos: los linfocitos, los monocitos y los leucocitos granulados, los cuales a su vez son de tres variedades: neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Ahora bien no todos los tipos leucotarios intervienen en igual proporción para constituir la cifra total y esta diferente intervención cuantitativa de los diversos tipos leucocitarios es lo que se conoce con el nombre de fórmula leucocitaria.

Al practicar la fórmula hay que distinguir dos valores: las cifras relativas o sea la proporción en que interviene cada tipo leucocitario por 100 elementos y las cifras absolutas que expresan la cantidad que existe de cada uno de dichos tipos por milímetro cúbico. Las cifras relativas se obtienen examinando las extensiones de sangre coloreada hasta observar, al menos, 500 leucocitos que se van clasificando por tipos y reduciendo luego las cifras halladas a 100 elementos. Las cifras absolutas se hallan conociendo las cifras relativas y el número total de leucocitos mediante la siguiente proporción:

$$\frac{R}{100} = \frac{x}{T}$$

en la que R es la cifra relativa de cada tipo leucocitario y T el número total de leucocitos.

Las cifras relativas y absolutas normales en el adulto (1) oscilan entre los siguientes límites:

	<i>Cifras relativas</i>	<i>Cifras absolutas</i>
Granulocitos neutrófilos	54 a 72	3.500 a 5.600
id. eosinófilos	1 a 3	60 a 240
id. basófilos	0 a 1	0 a 80
Linfocitos	21 a 32	1.500 a 2.400
Monocitos	4 a 8	200 a 500

(1) En los niños recién nacidos encuéntrase una elevada cifra total (20.000-30.000) y esta cifra se mantiene alta durante la lactancia (8 a 12.000), decreciendo luego, poco a poco hasta alcanzar los valores normales del adulto. Esa cifra elevada propia de la edad infantil débese exclusivamente a la extraordinaria cantidad de linfocitos y de monocitos cuyas cifras relativas alcanzan el 50-60 % y el 10-15 % respectivamente. También los eosinófilos suelen presentar valores relativos y absolutos superiores a los que caracterizan la fórmula leucocitaria normal de los adultos.

Para designar la disminución del número empléase la terminación *penia* (neutrofilopenia, eosinofilopenia, basofilopenia, linfocitopenia, monocitopenia), mientras que para indicar el aumento úsase en unos casos la terminación *filia* (neutrofilia, eosinofilia, basofilia) y en' otros la terminación *osis* (linfocitosis, monocitosis), aunque sería más lógico, para uniformar las designaciones emplear en todos los casos la terminación *filia* (linfocitofilia, monocitofilia), reservando los términos neutrofilocitosis, eosinofilocitosis, basofilocitosis, linfocitosis y monocitosis para indicar indistintamente cualquier variación cuantitativa o cualitativa de cada uno de los tipos a que cada término se refiere, al igual que la palabra leucocitosis, antes sólo de empleada para designar el aumento del número total, utilizábase ahora para englobar todas las posibles alteraciones de la serie leucocitaria en conjunto.

Para poder juzgar exactamente si los elementos de un determinado tipo se hallan aumentados o disminuidos en número es necesario realizar siempre el cálculo de las cifras absolutas, pues, aunque Schilling considera de mayor valor las cifras relativas por haber sido mejor estudiados y retenerse más fácilmente, nosotros creemos con Naegeli que es necesario familiarizarse con las cifras absolutas, que al cabo de cierto tiempo llegaríamos a recordarlas y valorarlas con igual facilidad que las relativas, pues aquellas son las únicas que nos informan exactamente acerca de cual es el tipo leucocitario en que radica la alteración.

Pongamos dos ejemplos con igual fórmula leucocitaria relativa:

Cifra total: 4.500			Cifra total: 9.000		
Fórmula	Cifras relativas	Cifras absolutas	Fórmula	Cifras relativas	Cifras absolutas
Granulocitos neutrófilos .	55	2.475	Granulocitos neutrófilos .	55	4.950
Linfocitos	40	1.800	Linfocitos	40	3.600
Monocitos	5	225	Monocitos	5	450

Ateniéndonos a las cifras relativas no podemos decir si la alteración fundamental consiste en una neutrofilopenia (disminución de la función de la médula ósea) o en una linfocitosis (hiperfunción del sistema linfoide), mientras que examinando las cifras relativas nos damos cuenta de que en el primer caso la función

linfoide es normal, por hallarse la cifra total de linfocitos dentro de los límites normales, mientras que la función medular se halla inhibida. En cambio en el segundo ejemplo la función mieloide no está alterada (cifra absoluta de neutrófilos normales), radicando la alteración en la serie linfoide, cuyos elementos presentan un valor absoluto elevado.

Hasta ahora sólo nos hemos ocupado de las alteraciones de tipo cuantitativo, pero no menos interesantes son las alteraciones cualitativas cuyo estudio comienza con Arneth en su doctrina de las alteraciones cualitativas hemáticas (*Qualitative Blutlehre*).

Las alteraciones cualitativas principales se refieren a los leucocitos neutrófilos. Sabido es que en algunas leucocitosis pueden aparecer mielocitos y metamielocitos, pero ninguna atención se había prestado al diferente número de lóbulos que pueden presentar los granulocitos neutrófilos considerados como adultos.

Mérito de Arneth es haber realizado este estudio. Según dicho autor es posible clasificar a los granulocitos neutrófilos en cinco grupos correspondientes a estados de progresivo fraccionamiento nuclear. En el primer grupo incluye aquellos elementos que poseen núcleo no lobulado, bien sea redondo (mielocitos), bien en forma de herradura (metamielocitos), bien de forma más o menos acinada o revuelta en lazo. Los dos primeros tipos sólo aparecen en condiciones patológicas, pero el último se halla representado en la sangre normal. Las cuatro clases siguientes corresponden a los estados de progresiva lobulación incluyendo en la quinta no sólo los elementos dotados de cinco lóbulos sino también todos aquellos, cuya lobulación rebasa de esta cifra. Dentro de cada clase Arneth estableció subdivisiones pero su descripción nos llevaría demasiado tiempo. Por ellos nos contentaremos con decir que en los individuos sanos la proporción de cada una de las cinco clases fundamentales se mantiene bastante constante encontrándose como cifras medias, por cada 100 leucocitos neutrófilos, 5 elementos del primer tipo, 35 del segundo, 41 del tercero, 17 del cuarto y 2 del quinto.

Según Arneth la fragmentación es tanto mayor cuanto mayor es la edad de la célula, representando los corpúsculos de la quinta clase las formas más desarrolladas y los de la primera las más jóvenes.

En algunos estados patológicos, principalmente en las infecciones, se puede encontrar un aumento en la proporción de los corpúsculos pertenecientes a los primeros grupos, es decir existe, siguiendo la terminología de Arneth, una desviación del esquema hacia la izquierda, de cuya intensidad puede deducirse el grado de gravedad de la infección, pues la desviación se halla condicionada por la destrucción de los elementos más desarrollados que serían substituidos por leucocitos de nueva formación y por ello menos capaces para la lucha contra los agentes infecciosos. La desviación hacia la derecha, es decir el aumento de la proporción de los leucocitos de núcleo más lobulado tendría menos importancia, habiendo sido señalada su existencia por Arneth en la anemia perniciosa, por Sayé en el pneumotórax experimental, por Carrasco en el bocio exoftálmico y por nosotros en otros estados patológicos (algunas formas benignas de tuberculosis y casi todas las endocrinopatías).

Como un medio rápido de poder darse cuenta del tipo de la desviación del esquema de Arneth algunos autores (Wolff, Hynek, Bonsdorff) han propuesto determinar la cifra nuclear, es decir el total de fragmentos nucleares contenidos en 100 leucocitos neutrófilos. Esta cifra sería 276 lóbulos, admitiendo como normales los valores señalados por Arneth.

Las teorías de Arneth han sido muy combatidas y ya Naegele en la primera edición de su obra escribía: "Mi opinión es que desgraciadamente Arneth ha ido demasiado lejos y no pueden ser admitidas la mayor parte de sus conclusiones".

Seguramente el error de Arneth consiste en dar excesiva importancia a la clasificación de los elementos con núcleo segmentado pues es demasiado pueril considerar que la edad de un elemento pueda deducirse del número de lóbulos de su núcleo. En cambio los que tienen gran importancia son los extremos de la escala, es decir los glóbulos multilobulados (6, 7 o más lóbulos) y los elementos con núcleo no segmentado. Los primeros, a los cuales dió Pittaluga el nombre de pleocariocitos, han sido considerados por dicho autor como elementos en vías de degeneración debida a un proceso de cariosquisis. En cuanto a los últimos han sido objeto de particular atención por Schilling.

Schilling clasifica a los leucocitos neutrófilos en los siguientes tipos: mielocitos, elementos con núcleo joven (que corresponden en realidad a los metamielocitos) elementos con núcleo en bastón y elementos con núcleo segmentado, incluyendo en el último grupo las clases II, III, IV y V de Arneth. De los corpúsculos con núcleo en bastón distingue dos tipos, uno provisto de núcleos bien estructurados con formas diferentes en T, V o U y otro con núcleos acintados, estrechos, grumosos e hipereromáticos, de bordes dentados y con protoplasma dotado de granulaciones neutrófilas anormales, es decir hipercoloreadas o, por el contrario raras o ausentes (Fig. 32).

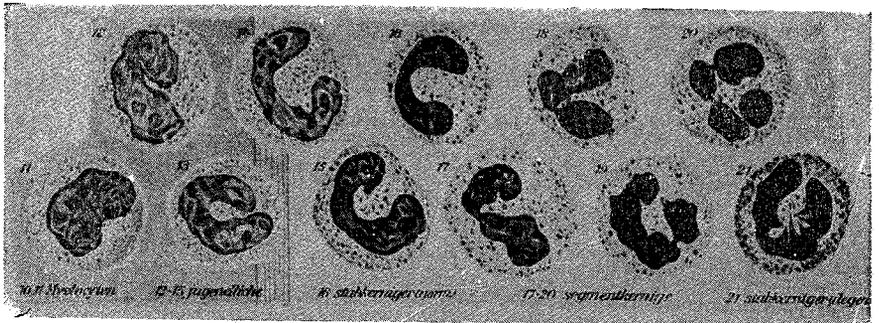


Fig. 32 — Diferentes tipos de granulocitos neutrófilos. 11. Mielocito. 12. a 15 Elementos jóvenes. 16. Elemento con núcleo en bastón (normal). 17 a 20. Elemento con núcleo segmentado. 21. Elemento con núcleo en bastón (degenerativo). (Según Schilling).

Estos dos tipos que serían incluidos en el grupo I de Arneth tienen una significación absolutamente diferente; los primeros serían, como Arneth supone, corpúsculos recientemente formados, hallándose en la sangre normal en la proporción de 2 - 5 por 100 leucocitos. (1) En cambio los últimos son formas degeneradas (también puede haber leucocitos degenerados con núcleo segmentado) que no existen normalmente y que se forman debido a un proceso de inhibición de

(1) Schilling a diferencia de Arneth no establece el cálculo por 100 neutrófilos, sino que se limita a consignar en la fórmula leucocitaria los diversos tipos de neutrófilos que él distingue o a lo sumo calcula el índice de la desviación nuclear

que normalmente es $\frac{4 \text{ elementos con núcleo en bastón o joven}}{63 \text{ elementos con núcleo segmentado}}$ o en cifras re-

donadas — $\frac{1}{15}$

la maduración que da lugar a que degeneren antes de segmentarse. Muchas veces la presencia de estos corpúsculos en degeneración se asocia a leucopenia neutrófila de modo que la inhibición de la maduración se acompaña de inhibición de la formación.

Arneth ocupóse también del estudio de las alteraciones cualitativas de los restantes elementos leucocitarios, estableciendo esquemas análogos al esquema de los neutrófilos, pero realmente son escasísimos los autores que han seguido a Arneth por este camino.

Una alteración cualitativa nuclear que merece especial atención es la conocida con el nombre de células de Rieder. La característica común de estas células es presentar núcleos de contornos extraños, lóbulos irregulares, formas de trébol etc. (dismorfocariocitos de Pittaluga). Aunque se ha discutido mucho el origen de estas células nosotros creemos que es necesario clasificarlas en tres tipos: dismorfocariocitos mieloides (formas inmaduras de leucocitos mieloides con núcleo de las formas anormales apuntadas), dismorfocariocitos linfocíticos (linfocitos cuyo núcleo emite a modo de alguna prolongación o pseudopodo) y monocíticos (monocitos con núcleo en trébol etc.). La presencia de estos tipos significa la existencia de una honda alteración en la función citopoiética del sistema en el cual se forman y por ello encuéntranse especialmente en los procesos leucémicos (véase más adelante), si bien los monocitos dismorfocariocíticos se hallan también en otros procesos patológicos e incluso normalmente en algunas especies animales (bovinos).

Finalmente De Guglielmo y luego Orrico y Brusco etc. han llamado también la atención sobre otro tipo de alteración cualitativa: la anisocitosis de los leucocitos neutrófilos con presencia de elementos más grandes y más pequeños que los normales. Los primeros deberían su origen, según De Guglielmo, a la ausencia de mitosis reductivas durante su maduración, mientras que los segundos se formarían por un proceso anormal de división directa que tendría lugar en la sangre circulante.

*

* *

Siguiendo el plan que nos hemos trazado estudiaremos en este capítulo las leucocitosis secundarias y las leucocitosis esencia-

les. Ahora bien, ¿existen leucocitosis esenciales? Pappenheim dice: las leucocitosis como tal, jamás significan una enfermedad y no hay forma alguna de leucocitosis que sea característica de una afección primaria del aparato hemopoiético. Sin embargo, el mencionado autor, con el lenguaje confuso en él propio, admite que las leucocitosis pueden producirse por mecanismos diferentes. En efecto, aunque la mayor parte de las leucocitosis son la respuesta del organismo a los estímulos infecciosos o tóxicos que actúan desde la sangre no es este, con ser el más típico, el único mecanismo generador, pues también existen las llamadas *leucocitosis de irritación*. Estas últimas son originadas por una causa irritante plástica (neoformaciones de variada naturaleza) que se desarrollan en el mismo parénquima hemopoiético. Tal causa si bien no actúa de un modo puramente mecánico como antes se creía, tampoco ejerce una acción específica. Es decir, la diferente modalidad de la alteración sanguínea (neutrofilia, linfocitofilia) no está condicionada por la cualidad de la causa, sino por su localización en uno de los sistemas (linfoide o mieloide) del aparato hemopoiético.

Tales leucocitosis pertenecen también al grupo de las leucocitosis secundarias y a diferencia de las primeras, que llamaremos leucocitosis reaccionales específicas hematógenas, denominaremos a las segundas, siguiendo a Pappenheim, leucocitosis irritativas puramente histiógenas.

Como siempre ocurre en biología los fenómenos son tan complejos y enlazados que no permiten divisiones esquemáticas y aunque en los casos extremos el mecanismo generador de ambos tipos de leucocitosis es muy diferente, existen también formas de leucocitosis que hay que incluir entre las irritativas, pues la causa se desarrolla dentro de los parénquimas hemopoiéticos, y que sin embargo tienen el mismo carácter reaccional específico, si se quiere defensivo, que es propio de las leucocitosis hematógenas.

Pero aparte de estas leucocitosis secundarias nosotros creemos que, al igual de lo que ocurre en las anemias y poliglobulias, también aquí podemos diferenciar una forma de leucocitosis (linfocitosis) que responde a los requisitos necesarios para considerarla como esencial. Es la linfocitosis de aquella anomalía constitucional denominada estado linfático.

Estudiaremos primeramente las leucocitosis secundarias en su dos variedades, así como las formas de transición, para ocuparnos luego brevemente de las leucocitosis esenciales.

A. Leucocitosis secundarias

1. Leucocitosis reaccionales específicas hematógenas

Según hemos indicado estas leucocitosis expresan la reacción del organismo ante agentes toxiinfecciosos o tóxicos que actúan desde la sangre, atrayendo por quimiotaxis positiva la reserva de elementos maduros existentes en los órganos hemopoiéticos y excitando luego la producción y maduración de nuevos elementos o impidiendo por quimiotaxis negativa el paso de los leucocitos formados e inhibiendo la formación y maduración de nuevos elementos. La consecuencia del primer fenómeno es la hiperleucocitosis y la del segundo, la leucopenia.

Existen agentes que provocan siempre leucopenia, pero también aquellos que producen de ordinario hiperleucocitosis pueden dar lugar a leucopenia cuando la intensidad de su acción es superior a la capacidad de reacción del organismo.

En términos generales puede decirse que las elevadas hiperleucocitosis sólo son producidas por los agentes que provocan neutrofilia, mientras que aquellos que dan lugar a linfocitosis es muy raro que lleguen a originar un gran aumento de la cifra total.

Existen leucocitosis fisiológicas, la principal la del embarazo, consistente en una moderada hiperleucocitosis con ligera disminución del número de leucocitos neutrófilos los cuales presentan una más o menos notable desviación nuclear hacia la izquierda (Arneth, Schilling).

En cuanto a las causas patológicas principales que producen leucocitosis podemos clasificarlas en tres grupos: infecciones, intoxicaciones y neoplasias.

a. Leucocitosis en las infecciones

Distinguiremos las leucocitosis de las infecciones agudas, las

de las infecciones crónicas y las de las infestaciones debidas a parásitos.

Infecciones agudas. En líneas generales Schilling distingue en las infecciones tres fases que se desarrollan sucesivamente: la fase neutrófila de lucha, la fase monocítica de defensa y la fase linfocitaria de curación.

En efecto, durante el acmé de una infección aguda las principales alteraciones corren a cargo de los leucocitos neutrófilos. Tales alteraciones consisten, de ordinario, en neutrofilia cuya magnitud depende de dos factores: tipo y gravedad de la infección. El grado más benigno está constituido por hiperleucocitosis neutrófila moderada con escasas alteraciones cualitativas (ligera desviación nuclear hacia la izquierda debida a la presencia de rarísimos elementos con núcleo joven y moderado aumento de los que poseen núcleo en bastón de tipo regenerativo); un segundo grado se manifiesta por hiperleucocitosis elevada con notable desviación nuclear hacia la izquierda; en un tercer grado se halla hiperleucocitosis intensísima y la alteración cualitativa llega al extremo de presentarse numerosos mielocitos, encontrándose ya buena cantidad de granulocitos con núcleo degenerado; finalmente es un cuarto grado que indica un pronóstico gravísimo y con frecuencia fatal, las alteraciones leucocitarias pueden presentarse en dos formas: bien adoptando el tipo leucopénico con relativamente escaso número de granulocitos neutrófilos en su mayor parte degenerados o bien asumiendo un tipo leucemoide con presencia de formas muy inmaduras (mieloblastos, promielocitos), dando lugar a cuadros cuya diferenciación con las leucemias agudas es más hipotética que real (véase más adelante).

Entre las infecciones que provocan neutrofilia en sus diferentes grados debe mencionarse en primer término las originadas por cocos; por ejemplo la pneumonia, los procesos supurativos y septicémicos (fiebre puerperal, etc.), la meningitis cerebro-espinal epidémica, la escarlatina, etc. Neutrofilia más o menos acentuada obsérvase también en el reumatismo poliarticular agudo, en el cólera, en la difteria, en el tétanos, en la parotiditis epidémica, en la viruela (especialmente en el período pustuloso), en el tifus exantemático (salvo los primeros días que transcurren con leucopenia) etc.

Frente a estas infecciones agudas que provocan neutrofilia, salvo en los casos gravísimos donde se trueca en neutrofilopenia, existen otros procesos en los que desde el principio y sin que la enfermedad presente caracteres alarmantes, se observa leucopenia neutrófila. En tales procesos encuéntrase de ordinario alteraciones cualitativas consistentes en desviación nuclear hacia la izquierda, pero de tipo degenerativo, siendo la enfermedad tanto más grave cuanto mayor sea la disminución de número y más exageradas las alteraciones cualitativas. Las principales infecciones que se acompañan de neutrofilopenia son la fiebre tifoidea (exceptuados los dos primeros días), el sarampión (excepto el período de incubación que evoluciona con neutrofilia), la rubeola, la fiebre de Malta, la gripe, la poliomiелitis y algunos casos de varicela. (1)

Las modificaciones de los leucocitos eosinófilos son muy constantes y consisten, por regla general en la desaparición completa durante el acmé de la enfermedad. Su reaparición constituye un signo de extraordinario buen pronóstico y el aumento de número es un fenómeno frecuentísimo en la convalecencia de casi todas las enfermedades infecciosas. La escarlatina constituye una excepción a la regla de que los eosinófilos desaparecen durante los momentos más agudos pues desde el segundo día del exantema se presenta eosinofilia que va en aumento hasta alcanzar notables valores. También en la rubeola puede producirse eosinofilia y en la viruela es raro que la desaparición de los granulocitos eosinófilos sea total.

En cuanto al comportamiento de los linfocitos es necesario tener en cuenta las cifras absolutas para conocer exactamente las modificaciones reales. En efecto si sólo nos atenemos a las cifras relativas llegaríamos a la conclusión de que los procesos que se acompañan de neutrofilia dan lugar a linfocitopenia, mientras que aquellos que producen neutrofilopenia originan linfocitosis. Ello sería un gran error. El estudio de las cifras absolutas nos demuestra que en regla general las infecciones graves producen al principio linfocitopenia más o menos marcada. Poco a poco, du-

(1) La presencia de complicaciones del tipo de aquellas que producen neutrofilia, por ejemplo peritonitis en la fiebre tifoidea, pneumonia en la gripe, da lugar a fórmulas difíciles de interpretar pues unas veces domina todavía la inhibición y la hiperleucocitosis no llega a producirse, mientras que otras ocurre el fenómeno opuesto.

rante el curso de la infección el número de linfocitos asciende hasta alcanzar los valores normales, rebasándolos al llegar la convalecencia (fase linfocitaria de curación de Schilling). La caída rápida del número de linfocitos cuando su cifra iba aumentando, que en unos casos se acompaña de un ascenso de los neutrófilos y en otros de un descenso de estos con exageración de las alteraciones cualitativas, es siempre de pronóstico grave.

Por lo que a las alteraciones linfocitarias se refiere merecen especial atención la rubeola, la coqueluche y la viruela. En la primera no existe linfocitosis absoluta pues la linfocitosis relativa queda compensada por la leucopenia total, pero hállanse, en cambio, modificaciones cualitativas consistentes en la aparición de linfoblastos y de numerosas células cianófilas o plasmazellen (Hildebrandt y Thomas, Naegeli) (1). En cuanto a la coqueluche aunque los datos que existían eran contradictorios, parece que desde las investigaciones de Schneider debe admitirse que, por excepción a la regla general de que las elevadas hiperleucocitosis son debidas a neutrofilia, en esta enfermedad el notable aumento total de leucocitos está originado casi exclusivamente por el aumento de los linfocitos. También en la viruela, desde la aparición del exantema hasta el período pustuloso, el aumento de estos elementos toma considerable parte en la constitución de la hiperleucocitosis total.

Por último las modificaciones de los monocitos no obedecen a reglas tan constantes como las que rigen las alteraciones neutro y linfocitarias, pero, como ya hemos indicado, Schilling admite en las infecciones agudas una segunda fase de defensa con reacción monocitaria. En efecto en la mayor parte de las enfermedades infecciosas la cifra de monocitos asciende cuando comienza a elevarse la curva de linfocitos y aún antes que ésta haya recobrado los valores normales. Especial mención merecen la viruela, un particular tipo de angina y la endocarditis lenta. En la viruela los monocitos alcanzan valor elevadísimo, habiendo casos con 55 % de monocitos, entre ellos algunos monoblastos. En cuanto a la angina, Schultz ha descrito una forma de tipo difteróide con enorme proporción de monocitos (hasta 78 %) y evolución benigna. Finalmente en la endocarditis lenta hállase una notable monocitosis, pe-

(1) También en el tífus exantemático pueden aparecer células plasmáticas.

ro además se encuentran, si bien en número no muy elevado, elementos especiales grandes, algunos de ellos con inclusiones, que han sido clasificados como endotelios o retículo-endotelios (Leede, Hynek, Netousek, Schilling, Bittorf).

Infecciones crónicas. En términos generales puede decirse con Schilling que en estas enfermedades domina la fase linfocitaria curativa con monocitosis y eosinofilia oscilantes, pero con persistencia de alteraciones de los leucocitos neutrófilos. Este cuadro se transforma durante las exacerbaciones, adquiriendo entonces el tipo de la fase neutrocitaria de lucha.

Esta ley general encuentra su aplicación más exacta en la *tuberculosis*. Forman legión los autores que se han ocupado de las alteraciones leucocitarias en esta enfermedad y nosotros le dedicamos nuestra atención hace ya algunos años. En este trabajo llegá-bamos a la conclusión de que en las formas de evolución favorable existe un tipo de leucocitosis semejante al que Richard llamaba fórmula de resistencia, caracterizado por número total aproximadamente normal, eosinofilia, linfocitosis y monocitosis con neutrofilopenia relativa y absoluta y añadíamos además que, en contra de la opinión reinante, es muy frecuente hallar insignificantes alteraciones del esquema de Arneht e incluso desviación hacia la derecha. En las formas graves con grandes destrucciones e infecciones sobreañadidas la alteración leucocitaria corresponde a la que Richard llamaba fórmula de defensa con hiperleucocitosis neutrófila y desviación nuclear hacia la izquierda, linfopenia y desaparición de eosinófilos, pudiendo considerarse como una variante mitigada de este tipo la fórmula con número de linfocitos alrededor del normal y eosinofilia, ya que la linfocitosis y la eosinofilia son las reacciones específicas contra la tuberculosis, implicando malas defensas las reacciones abortadas.

En épocas más recientes Romberg reúne en forma de cuadro las alteraciones leucocitarias en la tuberculosis clasificándolas en siete grupos que corresponden a estados de creciente gravedad.

La aplicación de este esquema encuentra su mayor valor cuando se trata no de una observación aislada, sino del estudio continuado de la alteración que presenta cada enfermo durante la evolución de su proceso, pues de la transformación de una fórmula he-

	Hiperleucocitosis	Neutrofilia	Desviación nuclear hacia la izquierda	Linfocitosis	Eosinofilia (más de 400 espontáneamente o notable aumento después de la tuberculina)
0	0 (+)	0	9	+	0 +
1	0	0	0 (+)	0	+
2	+	0	0 (+) +	0	+
3	+	0	0 (+) +	0	0
4 a	+	+	+ (+) 0	0	0
4 b	0	0	+ (+) 0	0	0
5	0	0	+ (+) 0	0 algunas veces linfopenia casi siempre linfopenia	0

mática de un determinado grado en el que le antecede o en el que le sigue puede deducirse conclusiones pronósticas del más alto interés.

Menos constantes y definidas son las modificaciones que se observan en otras infecciones crónicas, como la lepra y la sífilis.

En la *lepra* Sadi de Buen, afirma, en concordancia con el mayor número de autores que se han ocupado del problema, que cualquiera que sea la variedad a que pertenezca el proceso no existe una alteración leucocitaria especial que permita afianzar el diagnóstico de la enfermedad. La eosinofilia no es un signo característico, ni siquiera común y la mononucleosis es frecuente pero no constante. El esquema de Arneht suele estar desviado hacia la izquierda.

Tampoco en la *sífilis* son constantes las alteraciones, habiéndose señalado por algunos autores la existencia de linfocitosis relativa y absoluta, especialmente en el período secundario (Elsner, Gravitz, Schilling, etc.) e incluso durante el primario (Loeper). Recientes estudios de Kyrle han puesto de manifiesto, sin embargo, la inconstancia de todas las alteraciones y su independencia de la gravedad de la infección y de la extensión de las lesiones cutáneas. Algunos autores (Antona) han creído encontrar modificaciones características en la estructura del núcleo de los granulocitos neutrófilos, que podrían interpretarse como fenómenos degenerativos,

pero este fenómeno no sería exclusivo de la sífilis y se encontraría en otras enfermedades.

Enfermedades parasitarias. Distinguiremos dos grupos: enfermedades por protozoarios que viven en la sangre u órganos hemopoiéticos (paludismo, tripanosomosis, leishmaniosis) y enfermedades originadas por helmintos.

En las primeras la alteración leucocitaria general es la neutropenia (con desviación nuclear hacia la izquierda), tan marcada que da lugar a notable leucopenia total, pues su disminución no se halla compensada por un aumento paralelo de la cifra de linfocitos. Es decir, la linfocitosis que se observa en la fórmula es sólo relativa. En cambio es casi constante la monocitosis más o menos elevada. Por lo que se refiere a los leucocitos eosinófilos su disminución no suele ser tan marcada como en los procesos bacterianos, pudiendo incluso encontrarse, en algunos casos, eosinofilia moderada. Mención aparte merece, especialmente, el paludismo en el cual la alteración general dicha, (la leucopenia) es la propia de los períodos interfebriles y de la malaria crónica. En cambio durante los accesos desarróllase elevada neutrofilia (con intensa desviación nuclear hacia la izquierda) que da lugar a hiperleucocitosis total.

En cuanto a las enfermedades producidas por helmintos (anquilostomas, triquinas, t. equinococcus [quiste hidatídico], tenias y botriocéfalos, oxiuros) la alteración más característica, que suele ser un poderoso auxiliar para el diagnóstico, es la eosinofilia, que muy elevada en los procesos primeramente enunciados, es moderada en los casos de tenias y y botriocéfalos y no constante en los individuos con oxiuros.

b. Leucocitosis en las intoxicaciones

Muchas sustancias químicas, unas pertenecientes al grupo de los venenos hemáticos, de los que ya nos hemos ocupado, y otras pertenecientes al grupo de las sustancias medicamentosas (colargol, alcanfor, fenacetina, antipirina, digital, etc.), dan lugar a hiperleucocitosis neutrófila más o menos elevada, cuyo mecanismo de origen sería análogo al de las leucocitosis de las enfermedades infecciosas, ya que estas últimas constituyen realmente un caso particular de las leucocitosis por intoxicación (toxinas bacterianas).

Mención especial merecen los estados tóxicos producidos por la introducción parenteral de albúminas extrañas, las cuales dan lugar constantemente a una característica reacción hemática: la eosinofilia.

c. Leucocitosis en las neoplasias

La leucocitosis en los casos de tumores no es fenómeno constante, si bien en ocasiones alcanza notable grado. Trátase de ordinario de hiperleucocitosis neutrófila (con desviación nuclear hacia la izquierda) de grado medio o elevado en cuyo origen intervienen seguramente varios factores, principalmente las sustancias tóxicas formadas por el tumor, así como los productos resultantes de la degeneración y necrosis de las masas neoplásicas. En algunos casos obsérvase también eosinofilia (Strisower, Kappis, Schellong, etc.) que podría ser considerada como debida a los productos del desdoblamiento anormal de la albúmina propia del tumor, que en este caso se comportarían como si fuesen albúminas exógenas.

Es muy raro que neoplasias que no han dado lugar a metástasis en la médula ósea originen cuadros leucemoides (enorme aumento del número total de leucocitos con presencia de mielocitos y mieloblastos), pero este fenómeno es frecuentísimo cuando se han producido las mencionadas metástasis, según tendremos ocasión de exponer al tratar de las leucocitosis irritativas puramente histiógenas.

2. Leucocitosis irritativas puramente histiógenas

Ya hemos indicado que frente a las leucocitosis hematógenas de carácter reaccional específico pueden estudiarse las leucocitosis llamadas irritativas, que se deben a la excitación plástica que da lugar una lesión situada en el mismo aparato hemopoiético. A diferencia de lo que ocurre con las leucocitosis de que antes nos hemos ocupado, en las que las toxinas o venenos que circulan por la sangre tienen una acción selectiva de excitación o inhibición sobre uno u otro de los sistemas del aparato hemopoiético y de aquí que las reacciones leucocitarias que se producen (neutrofilia, eosinofilia, linfocitosis, monocitosis) se repitan con gran regularidad en

cada uno de los diferentes estados toxiinfecciosos, en las leucocitosis irritativas el tipo de reacción no depende de la calidad de la causa, sino de la parte del sistema hemopoiético en que asienta.

El ejemplo más típico de leucocitosis irritativa es la que tiene lugar en los casos de carcinoma ⁽¹⁾ con metástasis múltiples en la médula ósea. La irritación plástica que originan estos focos es causa de la formación alrededor de ellos, de médula roja activa, cuya existencia se manifiesta en la sangre circulante por la aparición de notables alteraciones. De ordinario se encuentra notable hiperleucocitosis (hasta 120.000 en un caso de Kast), con neutrofilia y desviación nuclear hacia la izquierda, presentándose también numerosos mielocitos y mieloblastos; en una palabra, hállase un cuadro leucemoide. Estas alteraciones leucocitarias se acompañan de notables alteraciones de la serie roja consistente en anemia grave, unas veces hipererémica y otras hipocerémica, con invasión de la sangre por eritroblastos (e incluso megaloblastos) en una cantidad tan enorme como no se encuentra en casi ninguna otra anemia (Hirschfeld). Estas grandes alteraciones cualitativas de la serie roja son la mejor demostración de que las modificaciones leucocitarias no tienen carácter reaccional específico y sólo son debidas a una irritación plástica *in loco*, no selectiva, que se ejerce tanto sobre los elementos de la serie blanca mieloide como sobre los de la serie eritroblástica ⁽²⁾.

Por lo que al sistema linfoide se refiere recordaremos que Pappenheim suponía que las linfocitosis absolutas deberían considerarse en casi todos los casos como linfocitosis irritativas, pues en su opinión los linfocitos no podrían ser atraídos a la sangre, desde los órganos formadores, en virtud de sustancias linfocitotáticas o linfocitoplásticas circulantes. Seguramente este es un concepto exa-

(1) Algunas especiales localizaciones del carcinoma, como por ejemplo la mama, el tiroides, el estómago y sobre todo la próstata muestran gran facilidad para dar lugar a metástasis múltiples en la médula ósea.

(2) Quizás pudiera clasificarse como leucocitosis de irritación la hiperleucocitosis neutrófila que se presenta después de hemorragias durante el período de regeneración. Realmente se desconoce la causa de este fenómeno pero como es más que dudoso que tenga un carácter de reacción análogo, al de las leucocitosis hematógenas habría que pensar que dichas leucocitosis pudieran ser debidas a un estado de irritación mieloide a consecuencia de las modificaciones que en este sistema han de producirse al ser solicitado por estímulos excitadores de la eritropoiesis.

gerado pues las linfocitosis postinfecciosas merecen ser incluídas, por todos sus caracteres, entre las linfocitosis hematógenas.

En realidad no se conoce ninguna forma de hiperlinfocitosis irritativa pura comparable a la neutrofilia irritativa producida por las metástasis tumorales en la médula ósea. Un estudio minucioso de las cualidades de la sangre en los casos de neoplasias con metástasis múltiples ganglionares quizás pondría de manifiesto la existencia de linfoblastos o formas jóvenes de linfocitos, equiparable a la presencia de mieloblastos, mielocitos y eritroblastos en las leucocitosis irritativas mieloides y si ese fenómeno todavía no se ha señalado posiblemente es debido a que las formas jóvenes de la serie linfocitaria, a no ser que sean muy numerosas, no sorprenden de modo tan inmediato como las pertenecientes a la serie granulocítica.

En cambio existen casos en que la hiperlinfocitosis parece ocupar un puesto intermedio entre las leucocitosis reaccionales específicas hematógenas y las leucocitosis irritativas. Nos referimos a la linfocitosis de la tuberculosis y a la menos constante de la sífilis. En efecto en estos procesos la invasión ganglionar hace suponer que el estímulo linfocitogénico no se ejerce desde la sangre sino que actúa desde los mismos ganglios, carácter que permite clasificar a estas linfocitosis como irritativas, pero en cambio tienen un carácter reaccional defensivo específico (la linfocitosis particularmente de la tuberculosis se interpreta como una reacción defensiva), que es propio de las leucocitosis hematógenas.

B. Leucocitosis esenciales

En este lugar debe incluirse especialmente la linfocitosis del *status lymphaticus* y quizás la eosinofilia familiar.

La linfocitosis del *status lymphaticus* depende de una hiperplasia constitucional del aparato linfático, probablemente debida a una alteración endócrina (debilidad cromafina según Wiesel y Heding) y a su vez dicho estado sería la base sobre la que se desenvuelven las más variadas perturbaciones de las glándulas de secreción interna. Estas perturbaciones por ser de diferente orden pueden originar diversas alteraciones leucocitarias que enmascaran la linfocitosis con neutropenia que constituye el cuadro hemático

propio del *status lymphaticus* (Neusser) y por ello no es de extrañar que Siess y Störk hayan observado en muchos casos la ausencia de las alteraciones consideradas como típicas.

También la eosinofilia diatésica podría ser catalogada, en un sentido amplio, en este lugar. Sin embargo, en sentido estricto esto no puede admitirse, pues la eosinofilia es siempre una reacción secundaria provocada por la penetración en el organismo de proteínas heterólogas o de productos de desdoblamiento anormal de albúminas homólogas (desintegraciones celulares). En los estados diatésicos con eosinofilia ésta podría deberse, en opinión de Pittaluga, a que "a consecuencia de un retardo o incapacidad de transformación y de asimilación de los polipéptidos y de los grupos moleculares derivados de la desintegración de los materiales proteicos se producirían fenómenos de tipo tóxico, síntomas exudativos etc., con la consiguiente alteración morfológica y bioquímica de la sangre". En la eosinofilia familiar, de la que a partir de Klinkert etc. se han publicado algunas observaciones, entre ellas algunas nuestras, no se heredaría la eosinofilia, sino la diátesis que la condiciona.

IV. Leucemias

Historia. — El conocimiento de las leucemias comienza realmente desde los estudios de Virchow (1846), pues aunque con seguridad se habían visto casos de esta enfermedad y Craigie y Bennet, un mes antes que aquel autor, habían publicado una observación semejante, la verdadera interpretación del proceso débese a Virchow que mantuvo desde sus primeros trabajos que se trataba de una hiperproducción de leucocitos, diferenciando además dos tipos de leucemias: la linfática y la lial, tipos que habían de encontrar una descripción más acabada a partir de las investigaciones de Ehrlich, las cuales marcan una era en los estudios de la hematología. Ehrlich aplicando sus métodos de fijación y coloración distingue dos formas de leucemias: la linfática y la mielógena que corresponden a la linfática y a la lial de Virchow y estos estudios se completan con los trabajos de Naegeli, Pappenheim, Hirschfeld, etc. que van aclarando los puntos oscuros y subsanando algunos errores (generalización por metástasis en las leucemias mieloides) en que había incurrido Ehrlich. Así queda establecido el rasgo distintivo, el carácter sistémico de los procesos leucémicos.

Aunque en las primeras investigaciones se consideró como signo esencial de la leucemia la invasión de la sangre por los leucocitos y a ello se debe el término leucemia empleado por Virchow o leucocitemia usado por Bennet, encuéntrase ya en los trabajos del mismo Virchow la descripción de procesos análogos a las leucemias, pero sin aumento del número de leucocitos de la sangre, hallazgos que adquieren un desarrollo más completo en los estudios de Cohnheim (1860), autor que instituyó el nombre de pseudoleucemias para designar un grupo complejo en el que seguramente se incluían diferentes tipos de adenopatías e incluso casos de tuberculosis y sífilis ganglionar. De este grupo se separaron más tarde la llamada linfosarcomatosis, individualizada por Kundrat (1893) y otros autores, proceso cuya posición dentro del grupo de las leucemias o de los tumores es todavía hoy objeto de discusión, y la linfogranulomatosis maligna, bien caracterizada por Paltauf y Sternberg (1832) aunque clínicamente había sido ya observada mucho antes por Hodgkin (1832).

En fin, el estudio de las leucemias y morbos afines quedó completado con los trabajos de Ebstein (1889), que establecieron el grupo de las leucemias agudas al reunir varios casos de la literatura y personales; los de Recklinghausen, (1835) que señalaron el parentesco de los cloromas, conocidos desde Allan Burns (1821), con las leucemias; los de Drozda (1902), Türk (1903) y sobre todo de Sternberg (1904), quien estudió con el nombre de leucosarcomatosis las leucemias de crecimiento tumoroidal, grupo al que también pertenece el cloroma; en fin, los de Kahler (1889), autor que hizo una detenida descripción de los mielomas múltiples, enfermedad cuyo parentesco con las leucemias es innegable.

Concepto y clasificación

Las leucemias son procesos debidos a proliferaciones *sistemáticas* del aparato leucoblástico que, aunque en un principio quizás tengan un carácter de reacción contra estímulos toxiinfecciosos, se desarrollan luego autónomamente con el carácter *no altruista* (Pappenheim) que es propio de los verdaderos tumores, dando lugar en algunos casos, *pero no siempre*, a la invasión de la sangre por los elementos neoformados.

Con esta definición queda establecida la particular posición de las leucemias entre los procesos hiperplásicos reaccionales (leucocitosis, inflamación) y los tumores. A los primeros los acerca el posible carácter de reacción de su comienzo, habiendo un tipo de leucemias, las leucemias agudas, cuyos límites con las reacciones leucemoides de los procesos infecciosos quizás sean más artificiales que reales, no obstante los separe el carácter autónomo que luego adquiere la proliferación. En cuanto al parentesco con las verdaderas neoplasias queda establecido, precisamente, por el supradicho carácter autónomo que es común a los tumores verdaderos y las leucemias, habiendo además un tipo de leucemias (las formas regionales tumoroides) que algunos autores consideran por su crecimiento agresivo como tumores especiales de los órganos hemopoiéticos o leucoblastomas, pero que en cambio poseen un carácter esencial que los separa, el carácter sistemático de las proliferaciones leucémicas, esto es su crecimiento pluricéntrico, en lugar del unicéntrico propio de las verdaderas neoplasias cuya generalización se hace por metástasis en lugar de por hiperplasias autóctonas como ocurre en las leucemias.

Por lo que a la evolución se refiere los procesos leucémicos pueden desarrollarse de modo agudo (leucemias agudas) o desenvolverse lentamente (leucemias crónicas) y tanto en unos como en otros pueden distinguirse dos formas de crecimiento: el puramente hiperplásico difuso y el tumoroides o invasor. Cierto es que esta división es quizás algo artificial pues existen formas de transición entre uno y otro tipo. Es más, en las formas puramente hiperplásicas es posible encontrar, con una cuidadosa observación, que las proliferaciones, aunque macroscópicamente no ofrecen carácter

invasor, microscópicamente no respetan totalmente los límites del órgano atacado e invaden la cápsula limitante (Orth), mientras que incluso en las formas de tipo neoplastiforme más marcado si bien las proliferaciones penetran entre los tejidos circundantes disociándolos y destruyéndolos, esta invasión y destrucción nunca tiene lugar como en las verdaderas neoplasias que corroe mediante fermentos los tejidos atacados.

Por otra parte las formas neoplastiformes (sarcoides) pueden ser de dos tipos: Formas hiperplásicas difusas que en alguno o algunos puntos adquieren carácter tumoroide agresivo y formas en las que tales proliferaciones neoplastiformes (más o menos difundidas y muchas veces conservando durante cierto tiempo carácter regional) no se acompañan de hiperplasias difusas del resto del aparato leucoblástico.

Aparte de esta división de los procesos leucémicos basada sobre el modo de crecer las proliferaciones hay que tener en cuenta cuál de los sistemas del aparato hemopoiético es el atacado. Hasta hace poco tiempo sólo se tenían en cuenta los dos sistemas que componen los parénquimas de dicho aparato, esto es el linfóide y el mieloide. Ahora bien, tanto en un caso como en otro las proliferaciones linfoides o mieloides invaden todo el aparato hemopoiético con detrimento del sistema opuesto, es decir, que mientras en las leucemias mieloides prodúcese una atrofia y desaparición de los folículos linfáticos ahogados por la proliferación mieloide, en las leucemias linfoides es la médula ósea la que se halla invadida por proliferaciones linfoides que reducen y limitan a pequeños islotes las formaciones mieloides conservadas. Pero todavía hay más, pues tanto en unas como en otras leucemias las proliferaciones no se limitan a los órganos hemopoiéticos (bazo, ganglios, médula ósea), sino que también aparecen crecimientos celulares del tipo correspondiente a la clase de leucemia, en el hígado, riñones, piel, etc., hasta el punto de que hay casos en que son pocos los órganos respetados. La explicación del origen de estos focos no tropezaba con grandes dificultades en las leucemias linfoides, conociéndose lo difundidas que se hallan normalmente las formaciones linfoides, pero no era lo mismo por lo que se refería a las leucemias mieloides, ya que el parénquima mieloide sólo se encuentra normalmente en la

médula ósea. Por esto Ehrlich hubo de recurrir a la hipótesis de la generalización por metástasis, análoga a la de los verdaderos tumores. Este error fué subsanado prontamente merced a los trabajos de los hematólogos (Pappenheim, Hirschfeld, etc.), así como de los anatómicos (Marchand, Maximow, etc.) que han demostrado la posibilidad de la formación autóctona de tales focos a expensas de elementos de las paredes vasculares (endotelios de los capilares hepáticos [Schmidt]) o de corpúsculos perivasculares de todos los órganos (células adventiciales de Marchand, histiocitos de Aschoff y Kiyono, hemohistioblastos de Ferrata, etc.).

Dichos elementos que conservan una múltiple capacidad de diferenciación son los que constituyen, según ya hemos dicho, el tercer sistema del aparato hemopoiético, esto es, el sistema retículo-endotelial, especie de mesenquima persistente, que si en estado normal sólo es capaz de producir un tipo leucocitario, el monocito, recobra en las leucemias la capacidad citogénica de la época embrionaria y es capaz de producir por sucesivas transformaciones elementos linfoides o mieloides, según el tipo de leucemia de que se trate.

El tercer sistema (sistema retículoendotelial) tendría pues una intervención esencial en la génesis de las proliferaciones leucémicas linfoides o mieloides, pero aparte de ello habría que contemplar también la posibilidad de que dicho sistema sea capaz de dar origen a procesos leucémicos propios de él, es decir sin ulterior diferenciación linfoide o mioide y en este caso habría que añadir a las conocidas leucemias linfoides y mieloides, una tercera: las leucemias del sistema retículoendotelial. Según tendremos ocasión de decir al tratar de las leucemias agudas Schilling y Reschad han distinguido un tipo de leucemia monoblástica, la cual, dentro del criterio de considerar a los monocitos como derivados del sistema retículoendotelial, sería una leucemia propia del tercer sistema. Aparte de estas formas agudas nosotros consideramos, por las razones que más adelante serán apuntadas, que la enfermedad denominada linfogranulomatosis maligna o enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Sternberg, sería una forma de leucemia sarcoide propia del sistema retículoendotelial.

Finalmente antes de terminar esta breve introducción al es-

tudio de las leucemias debemos decir algunas palabras respecto a la existencia o ausencia de un fenómeno al cual se concedió al principio la máxima importancia y que dió lugar a que Virchow diera a estos procesos el nombre de leucemia, nombre que hoy resulta impropio ⁽¹⁾ pero que nosotros conservamos por ser de todos más familiar. Nos referimos a la invasión de la sangre por las células neoformadas (leucemia sanguínea) que puede o no tener lugar pues lo esencial de las afecciones de que nos estamos ocupando es, como dice Pappenheim, la leucemia de los tejidos, es decir, la proliferación leucocitaria sistemática en diferentes órganos de la economía (bazo, ganglios, médula ósea, hígado, riñones, etc.). La invasión de la sangre puede faltar y mantenerse el número de leucocitos dentro de los límites normales o aún subnormales (leucemias aleucémicas a las que Lubarsch, para evitar la aparente contradicción, denomina leucemias normoleucocitósicas e hipoleucocitósicas o leucopénicas); puede existir en grado moderado remontando las cifras leucocitarias a valores análogos a los que se hallan en las leucocitosis (20.000-30.000) (formas subleucémicas); en fin, existen casos, los más comunes al menos en algunas de las variedades de leucemias, en los que la cantidad total de leucocitos que pasa a la sangre es enorme (hasta un millón o más) (leucemias leucémicas o leucemias hiperleucocitósicas de Lubarsch).

Diferentes son las hipótesis emitidas para explicar el porqué siendo la lesión anatómica la misma prodúcese en unos casos la invasión leucocitaria sanguínea, mientras que en otros tal fenómeno no llega a presentarse o sólo tiene lugar en algunos momentos de la enfermedad, pues es sabido que formas aleucémicas pueden trocarse en leucémicas y al contrario. Pappenheim afirmaba en un principio que todas las leucemias son aleucémicas hasta tanto que la médula ósea no es atacada, pero esta suposición aparte de que no explica el porqué formas leucémicas se transforman en aleucémicas, se halla en contradicción con diferentes observaciones que han demostrado que puede existir invasión de la sangre sin que la médula se halle afectada y viceversa.

(1) Ellermann denomina a estos procesos leucosis, Hirschfeld hemoblastosis con la subdivisión en leucoblastosis y leucoblastomas y Martelli hemosarcosis.

Tampoco es convincente la hipótesis de Türk quien hace depender la leucemia hemática de una desproporción entre la actividad de las proliferaciones y las vías de salida de los elementos neoformados, afirmando además que cuando, debido al rápido crecimiento, los vasos son comprimidos y los leucocitos no tienen salida las proliferaciones adquieren carácter agresivo maligno.

Mencionaremos, por último, la teoría sustentada por Banti que, aunque no es admitida por la mayor parte de los autores, quizás es la que tiene una base más sólida pues descansa en observaciones anatómicas. Según dicho autor las proliferaciones leucémicas atacan a los vasos dando unas veces a vegetaciones celulares que penetran en su interior y otras a destrucciones más completas, merced a las cuales la sangre circula entre los elementos de la proliferación. En cambio otras veces las masas celulares sólo llegan hasta el endotelio que se conserva íntegro formando una barrera entre aquellas y la luz vascular. La consecuencia sería que en los primeros casos las células de la proliferación pasan a la sangre, mientras que en el último no llega a producirse la invasión leucocitaria.

De todos modos esta teoría dista mucho de estar suficientemente demostrada y justo es que reconozcamos con Hirschfeld, que —si bien las formas leucémicas hemáticas son fácilmente explicables, pues, es lógico que, al igual de lo que ocurre en las leucocitosis, las notables proliferaciones leucocitarias de los tejidos se acompañen de gran invasión de la sangre,— carece de explicación el porqué existen casos (formas aleucémicas) en los que tal invasión no tiene lugar a pesar de que se halle la misma lesión anatómica que en las formas leucémicas.

Sobre la base de todas las particularidades que quedan indicadas, podemos clasificar a las leucemias del modo que será seguidamente expuesto, clasificación que nos ha de servir de guía para el estudio clínico y hematológico de estos procesos, dejando para una última parte el examen de conjunto de las teorías etiológicas.

- | | | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|--|---|---|----------------------------------|---|--|--|------------------------------------|
| A Formas hiperplásicas simples | { | 1. Agudas (leucémicas, subleucémicas y aleucémicas). | | | | | | | |
| | | 2. Crónicas | <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">{</td> <td>a Linfoides</td> <td rowspan="2" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="2">(leucémicas, subleucémicas y aleucémicas).</td> </tr> <tr> <td></td> <td>b Mieloides</td> </tr> </table> | { | a Linfoides | } | (leucémicas, subleucémicas y aleucémicas). | | b Mieloides |
| { | a Linfoides | } | (leucémicas, subleucémicas y aleucémicas). | | | | | | |
| | b Mieloides | | | | | | | | |
| B Formas sarcoides | { | 1. Hiperplásicas difusas simples con crecimiento tumoroidal en alguno o algunos puntos (Formas ordinariamente agudas y leucémicas) | | | | | | | |
| | | 2. Tumoroides sistemáticas, muchas veces regionales, no acompañadas de hiperplasias difusas simples. (Formas ordinariamente crónicas y aleucémicas). | <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">{</td> <td>a Linfoides - Linfo-sarcomatosis</td> <td rowspan="3" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">}</td> <td rowspan="3"></td> </tr> <tr> <td></td> <td>b Mieloides - Mielomas primitivos.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>c Reticuloendoteliales - Linfo-granulomatosis maligna.</td> </tr> </table> | { | a Linfoides - Linfo-sarcomatosis | } | | | b Mieloides - Mielomas primitivos. |
| { | a Linfoides - Linfo-sarcomatosis | } | | | | | | | |
| | b Mieloides - Mielomas primitivos. | | | | | | | | |
| | c Reticuloendoteliales - Linfo-granulomatosis maligna. | | | | | | | | |

A. Leucemias hiperplásicas simples

1. Formas agudas

(En colaboración con J. A. Zuccarini y M. Kuhn)

La leucemia aguda es una enfermedad que ataca principalmente a los niños y a los jóvenes, siendo rara pasados los 40 años. Según las estadísticas se presenta principalmente en individuos del sexo masculino (de 10 casos nuestros 6 eran varones) y en cuanto a las estirpes, aunque no se encuentran datos al respecto, debemos indicar que de 6 casos estudiados por nosotros en la Argentina 2 eran judíos.

Sintomatología

La enfermedad comienza como un proceso infeccioso agudo con fiebre más o menos elevada, quebrantamiento y dolor de cabeza. No es raro que los enfermos aquejen dolores óseos o articulares y algunas veces en la región esplénica.

Aparte de estos fenómenos comunes que no dejan sospechar la verdadera naturaleza del mal existen dos tipos de síntomas, que unas veces se presentan separados y otras se asocian permitiendo establecer un diagnóstico de presunción. Tales síntomas son las lesiones bucofaríngeas y los fenómenos de diatesis hemorrágica. Las lesiones bucales (forma bucofaríngea de la clasificación de Gilbert y Weil) consisten en ulceraciones necróticas de la mucosa de los

labios, encías, lengua, paladar, amígdalas o pared posterior de la faringe. Tales ulceraciones tienen fondo sucio, se cubren de falsas membranas y cuando asientan en el paladar o en las mucosas de las mejillas pueden dar lugar a perforaciones. Algunos autores como Hinterberger suponen que esas lesiones serían la puerta de entrada del agente infeccioso causa de la enfermedad, pero otros, como Askanazi etc., basándose en el estudio anatómopatológico creen demostrar que se trata de infiltraciones leucémicas que se ulceran y gangrenan. Dichas infiltraciones también pueden originarse en el periostio de los maxilares dando lugar a dolores y aflojamiento de los dientes que son causa de que algunos enfermos acudan en primer término al odontólogo.

Las lesiones bucofaríngeas acompañanse en muchas ocasiones, aunque no siempre, de un segundo tipo de síntomas a que antes hemos aludido, de fenómenos de diatesis hemorrágica, los cuales, por su parte, también pueden no ser acompañados de las alteraciones úlcero-necróticas señaladas (formas hemorrágicas de la clasificación de Gilbert y Weil). La diatesis hemorrágica se manifiesta especialmente por pérdidas sanguíneas nasales, gingivales y cutáneas que pueden hacer creer en una púrpura. Las hemorragias gastro-intestinales, renales o uterinas sin ser raras son mucho menos frecuentes que las anteriores.

Del examen de los órganos hemopoiéticos se obtienen escasos datos. Los ganglios suelen hallarse poco aumentados de volumen y de ordinario son los cervicales los más tumefactos debido a la infección de las lesiones bucofaríngeas. El bazo experimenta de ordinario un ligero aumento de tamaño y rebasa en poco la arcada costal y en cuanto a los síntomas referibles a los huesos ya hemos dicho que es relativamente frecuente que los enfermos aquejen dolores, especialmente en las extremidades y en el esternón. Sin embargo Gilbert y Weil distinguen también una forma que llaman típica y que se caracteriza por alteraciones ganglionares y esplénicas semejantes a las que indicaremos al tratar de las leucemias crónicas. Nosotros no hemos tenido ocasión de observar formas de este tipo, que seguramente pueden considerarse como un lazo de unión con las leucemias crónicas y demuestran que todos los procesos leucémicos constituyen un todo inseparable.

Curso

La enfermedad suele evolucionar con rapidez, distinguiendo Walz formas agudísimas, agudas y subagudas. En unos casos la enfermedad sólo dura días y los pacientes presa de fiebre irregular y con sensorio de ordinario bien conservado presentan un aspecto típico por la extraordinaria palidez, por las lesiones bucofaríngeas y por las muchas veces continuas gingivorragias. Su vida termina en unas ocasiones a consecuencia de estas persistentes pérdidas de sangre y en otras debido a infecciones bronconeumónicas. En algunos casos, seguramente menos frecuentes, el proceso puede prolongarse tres o cuatro meses siendo sus síntomas del mismo orden, pero más mitigados. En ocasiones se señala alguna leve mejoría, que sin embargo no llega a acentuarse pues la enfermedad termina siempre por la muerte. Es de notar que, al igual de lo que ocurre en las leucemias crónicas (véase más adelante), las infecciones intercurrentes en vez de precipitar el desenlace pueden, en algunos casos, dar lugar a mejorías del cuadro clínico y hemático, pero de todos modos jamás se producen curaciones. Ejemplos de esta influencia son los dos casos de Fränkel (infecciones estafilocócica y colibacilar) el de Delacroix (erisipela), el de Krjukow (pneumonía), etc.

Cuadro hemático

Deliberadamente al hacer la clasificación general de las leucemias que nos sirve de plan de exposición hemos omitido establecer una división de las leucemias agudas en linfoides y mieloides, tal como se encuentra en todos los tratados, reservándonos para este lugar la discusión de si es o no posible hacer tal distinguo.

Como tendremos ocasión de decir más adelante la mayor parte de los corpúsculos leucocitarios que se hallan en la sangre de los enfermos con leucemia aguda corresponde a elementos de núcleo redondo con protoplasma basófilo sin granulaciones o con granulaciones azurófilas. Era natural que en un principio, cuando se desconocían las fases agranulosas de la serie mieloides, se clasificase a tales elementos como linfocitos y se mantuviera que todas las formas agudas eran linfoides. Posteriormente, establecidas las características de las fases agranulosas mieloides, y a medida que se han ido afinando los métodos de coloración, se ha reconocido que, por el contrario, las formas mieloides de la leucemia aguda son

más frecuentes que las linfoides habiendo autores, como K. Ziegler, que niegan la existencia de estas últimas, y otros, como Herz, que al admitirlas lo hacen más por seguir la clasificación establecida que por convicción propia.

Si no pesaran sobre nosotros opiniones tan autorizadas como las de Naegeli, Hirschfeld, etc. (Hirschfeld ya indica la imposibilidad de establecer el diagnóstico exacto en algunos casos) nos atreveríamos a afirmar basándonos en nuestras observaciones que todas las leucemias que evolucionan con el cuadro antes descrito, que simula un proceso infeccioso agudo, son siempre debidas a proliferaciones de células muy indiferenciadas, que cuando tienden a diferenciarse lo hacen siempre en el sentido mieloide, como lo revela la estructura francamente leptocromática de los núcleos, bien diferente de la de los núcleos de los linfoblastos, que muestra decisiva tendencia a la paquicromasia, y la existencia de corpúsculos, más o menos numerosos, seguramente mieloides, esto es de promielocitos y mielocitos. La diferenciación basada en los hallazgos anatómopatológicos tropieza con ciertas dificultades (Hirschfeld) pues debido al curso rápido no todos los ganglios experimentan la transformación leucémica y pueden hallarse folículos con centros germinativos bien desarrollados, habiendo casos, como en uno observado por nosotros en la clínica del Dr. Acuña, en que debido a un estado tímicolinfático preexistente se conserva el timo con su carácter linfoide, no obstante tratarse de formas agudas mieloides bien caracterizadas.

Extraordinariamente propensa a errores es la diferenciación de las leucemias basada en un criterio fisiológico, esto es, por la demostración de fermentos oxidantes o proteolíticos (véase pág. 69) que serían exclusivos de la serie mieloide. Tales acciones fermentativas, como han demostrado muchos autores y nosotros hemos tenido ocasión de comprobar, no las poseen de modo constante las formas mieloides en sus primeras fases de maduración y por ello sería falso diagnosticar como linfoide una leucemia basándose únicamente en la ausencia de tales fermentos en los elementos leucocitarios circulantes.

Por tanto nosotros creemos que para establecer el tipo de una leucemia aguda debe darse la máxima importancia al estudio

morfológico de los elementos y apoyándonos en este criterio distinguiremos en las leucemias agudas tres variedades hemáticas, según el tipo de corpúsculos que predomine.

1°. Las *leucemias monoblásticas*, descritas primeramente por Schilling y Reschad y de las que han sido publicados casos por Fleischmann, Hirschfeld, Bingel, Ewald, Reitano, etc., a los cuales habría que añadir otro inédito de la clínica del Dr. Martínez (Córdoba). Teniendo en cuenta que los monoblastos derivan directamente de las células del sistema retículoendotelial (Schilling, Holler etc.), opinión a la que nosotros nos sumamos, tales procesos constituirían verdaderas leucemias del mencionado sistema

2°. Las *leucemias mieloblásticas*, en las que aparte de los elementos que podrían denominarse mieloblastos (1) y que constituyen el tipo dominante hallanse células clasificables como monoblastos, así como numerosas formas de transición entre éstos y aquéllos. En nuestra opinión tales formas de transición no deben interpretarse, como lo hace Naegeli, en el sentido de una demostración de que los monoblastos derivan de los mieloblastos, sino como una prueba de que en las leucemias agudas monoblastos y mieloblastos son elementos hermanos, derivados ambos de las células del sistema retículoendotelial. Este concepto que puede parecer confuso merece una más amplia explicación ya que en realidad el problema significa nada menos que la génesis formal de las leucemias. En páginas anteriores expusimos que las formaciones mieloides extramedulares son de origen autóctono, según la opinión indiscutida de todos los hematólogos, y que se desarrollan a expensas de las células del sistema retículoendotelial, que en estas condiciones patológicas readquieren la capacidad del mesenquima embrionario de producir los elementos propios de los parénquimas hemopoiéticos. Pero así como en las leucemias mieloides crónicas las proliferaciones presentan una estructura hasta cierto punto comparable a la de la médula ósea normal, en las leucemias agudas casi todos los elementos conservan un carácter más indiferenciado, paralizándose la maduración en la fase de mieloblastos, elementos cuya estructura

(1) En algunos casos estas células contienen vacuolas con pequeños cristallitos o bastones azurófilos, llamados cuerpos de Auer, que han sido bien estudiados por Pittaluga.

nuclear es muy semejante a la de los monoblastos ⁽¹⁾, cosa que no es de extrañar ya que tanto éstos como aquéllos son primeras fases de diferenciación de las células retículoendoteliales. Es posible que los corpúsculos que hemos denominado mieloblastos quizás tengan todavía un carácter más indiferenciado y correspondan a los llamados por Pappenheim linfoidocitos o por Ferrata hemocitoblastos, pero los hemos clasificado como mieloblastos pues siempre es posible encontrar algunos corpúsculos en evolución mieloide más avanzada (promielocitos, mielocitos, polimorfonucleados neutrófilos) casi siempre muy escasos, pero que en ocasiones se hacen más numerosos dando lugar a cuadros hemáticos casi análogos a los de las leucemias mieloides crónicas. Los elementos adultos polimorfonucleados, presentan casi siempre intensas alteraciones cualitativas consistentes en vacuolización del protoplasma y escasa o por el contrario excesiva tinción de las granulaciones.

En cuanto a los elementos eosinófilos (mielocitos, polimorfonucleados) suelen estar ausentes de la sangre en las formas agudísimas, hallándose en cambio representados en los casos de evolución más prolongada. Finalmente los linfocitos no muestran alteración cualitativas y en ocasiones tampoco cuantitativas (cifras absolutas normales).

3°. Las *leucemias micromieloblásticas* en las que la mayor parte de los mieloblastos, presentando todos los caracteres estructurales típicos de este tipo celular, son de un tamaño análogo al de los linfocitos hasta el punto de que, cuando se trata de extensiones de sangre hipercoloradas, pueden clasificarse como tales, error en que sin duda han incurrido muchos autores al describir leucemias agudas linfoides con predominio de linfocitos pequeños. Estas leucemias micromieloblásticas probablemente no son tan raras como se supone, habiendo sido publicados casos por Türk (con diagnóstico falso de leucemia mixta), Fabián, Naegeli y Schatiloff, Pappenheim e Hirschfeld, Isaac y Cobliner, a los cuales habría que añadir uno nuestro (clínica del Dr. Preioni) con 68 % de dichos elementos.

No se conoce bien el mecanismo de formación de los micro-

(1) La imposibilidad de diferenciar en algunas ocasiones estos dos tipos de elementos queda demostrada cuando un morfológico de la sagacidad de Ferrata incluye, en su tratado, una figura que reproduce una extensión de sangre proveniente de un leucémico, cuyos elementos dicho autor no se atreve a clasificar.

mieloblastos, pero habría que suponer o que derivan de elementos pequeños del sistema retículoendotelial o, lo que es más verosímil, que proceden de mieloblastos en los que a causa de la perturbada proliferación se producen divisiones reduccionales que normalmente apenas tienen lugar. En estas leucemias micromieloblásticas hállanse además mieloblastos de volumen normal así como algunas más o menos escasas formas de maduración mieloide (promielocitos, mielocitos, polinucleares neutrófilos) que corresponden a las dos series, es decir de tamaño normal y de tamaño pequeño.

Por lo que al número de leucocitos se refiere todas estas variedades hemáticas de la leucemia aguda suelen ser de tipo subleucémico (20.000-30.000 elementos), pero también se han publicado casos en los que la cifra leucocitaria asciende a muchos millares y hasta a un millón. Otras veces, por el contrario, se trata de formas aleucémicas estando el número de glóbulos blancos muy por debajo de lo normal. Tendría un gran interés para el conocimiento de los procesos leucémicos investigar si la fase leucémica va precedida en la mayor parte de los casos de un período aleucémico, pues casi nunca se practican los exámenes hematológicos en los primeros días. En uno de nuestros casos la cifra leucocitaria se hallaba extraordinariamente reducida al principio (1.600 elementos), siendo relativamente escasos los mieloblastos (cifra relativa 14 %; cifra absoluta 224), pero días antes de la muerte la cifra total ascendió a 34.900 con más de 22.000 mieloblastos (70 % cifra relativa). En cambio en otro de nuestros casos la cifra total que había llegado a 47.000 se redujo horas antes de la muerte a 6.500, con 68 % de micromieloblastos.

Glóbulos rojos. También la serie roja experimenta notables alteraciones, no siendo raro que la cifra de glóbulos rojos descienda a valores pocas veces igualados en otras anemias (500.000, en uno de nuestros casos). La cantidad de hemoglobina es también muy baja, pero es muy frecuente que el valor globular sea bastante superior a la unidad. Estas alteraciones cuantitativas acompañanse de modificaciones cualitativas, tales como anisocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, presencia de eritroblastos ortocromáticos, polieromáticos y basófilos e incluso algunas veces de raros megaloblastos. A este tipo de procesos fué a los que Leube dió el nombre de leucanemia, considerándolos como formas mixtas de leucemia y anemia perniciosa, interpretación que ha sido impugnada por casi to-

dos los hematólogos y cuya crítica nos reservamos para más adelante.

Es curioso que en algunos casos de la literatura se ha observado que los fenómenos anémicos se presentaron cuando todavía no existían alteraciones cuantitativas ni cualitativas leucémicas (Waldstein, Hirschlaff, etc.). Por lo demás en estos últimos años, De Guglielmo ha creído individualizar un nuevo proceso, las eritremias anémicas agudas, que sería a la serie roja lo que la leucemia aguda aleucémica a la serie leucocitaria. De Guglielmo ha publicado tres casos de este tipo que, aparte de la intensa anemia, se caracterizaban por la extraordinaria cantidad de glóbulos rojos inmaduros (proeritroblastos, megaloblastos) existentes en la sangre circulante y en los órganos hemopoiéticos, pero justo es hacer notar que en el único caso en que aparece consignada la cifra de leucocitos, ésta era muy inferior a la normal (3.200). Este concepto de De Guglielmo que le lleva a crear el grupo de las eritremias puras y combinadas a las leucemias (que realmente corresponderían a las leucanemias de Leube) ha sido ya esbozado al tratar de las policitemias y más tarde será objeto de una revisión más detenida.

Plaquetas. En cuanto a las plaquetas encuéntrase constantemente una notable disminución del número, siendo en ocasiones casi imposible hallarlas en las extensiones de sangre. Aparte de estas alteraciones cuantitativas existen también modificaciones cualitativas consistentes en aumento de tamaño y poca tendencia a la conglutinabilidad.

La coagulación no experimenta siempre alteraciones, aunque no es raro que se observe un retardo de la coagulación total con ausencia de la retractilidad del coágulo. En cambio es muy constante que el tiempo de sangría (prueba de Duke) se halle extraordinariamente prolongado, habiendo casos en que la sangre mana más de media hora.

En los enfermos por nosotros estudiados el *suero* contenía bilirubina (reacción de Hijmans van den Bergh indirecta positiva, directa negativa), muy abundante en algunos de ellos.

Tal es el cuadro hemático que, según nuestra experiencia, corresponde a la evolución clínica aguda antes expuesta y esta creencia nuestra se robusteció después de la observación de un

interesante caso que podríamos considerar como una leucemia linfoide subaguda. Tratábase de un individuo de 45 años que durante algunos meses decía no encontrarse bien, con épocas de fiebre poco elevada que eran diagnosticadas como grippe, habiendo padecido además una fístula de ano con secreción no francamente purulenta. El bazo y el hígado hallábanse aumentados de volumen, pero no existían alteraciones de los ganglios. Durante el curso de la enfermedad no presentó lesiones bucofaríngeas del tipo antes descrito, ni fenómenos de diatesis hemorrágica. Los primeros análisis de sangre practicados en los últimos meses de la enfermedad, permitieron observar una notable leucopenia con escasísima cantidad de polinucleares y sin alteraciones de la serie roja, pero más tarde se instaló un cuadro subleucémico con enorme cantidad de linfoblastos (más del 50 %) y con casi ausencia de granulocitos. En los últimos días se comprobó una complicación pneumónica con fiebre elevada y el enfermo murió sin que pudiera practicársele la autopsia.

A pesar de no haberse podido realizar el estudio histopatológico es indudable que se trataba de una leucemia linfoide, pero que por su sintomatología, por la rapidez con que evolucionó y por la enorme proporción de linfoblastos que existía en la sangre circulante diferenciábase de las leucemias linfoides crónicas. Ahora bien, si se compará la marcha tórpida del proceso y la escasez de sintomatología externa con el bien caracterizado cuadro de las leucemias agudas, se comprende nuestra repugnancia para admitir una forma linfoide con evolución clínica análoga a la de la forma mielóide y nuestro empeño en llamar la atención de los estudiosos sobre esta cuestión, que de todos modos no consideramos resuelta de modo definitivo.

Anatomía e histología patológicas

En la autopsia se comprueba que el aumento de volumen de los ganglios y del bazo es muy moderado. Los *ganglios* suelen presentar coloración rosada o rosada grisácea, siendo los cervicales, los mesentéricos y los retroperitoneales los más voluminosos. En cuanto al *bazo* es muy raro que alcance gran tamaño y al corte aparece de color uniforme, sin folículos y en algunos casos jugoso. La *médula ósea* se halla unas veces transformada en activa, presentan-

do color rojo grisáceo, mientras que en otros casos tal transformación sólo ha tenido lugar en algunos puntos, de manera que se presentan a modo de islotes rojizos que destacan sobre el fondo amarillo de la médula grasa. En el *hígado* y los *riñones* las proliferaciones leucémicas, cuando existen, dan lugar a aspectos bastante característicos especialmente en los últimos, donde, debido al color grisáceo amarillento claro de las neoformaciones intertubulares corticales, destacan extraordinariamente los vasos que aparecen como estrías o puntos rojos, según la dirección del corte. También en el *intestino* puede encontrarse tumefacción de los folículos y placas de Peyer, que en ocasiones se hallan ulceradas.

Aparte de estas modificaciones macroscópicas, a que dan lugar las proliferaciones leucémicas, encuéntrase lesiones condicionadas por la *díatesis hemorrágica*, tan frecuente en estos enfermos. La piel, las encías, el pericardio y endocardio, así como las pleuras y el peritóneo visceral son las partes preferidas, hallándose numerosos y más o menos extensos focos hemorrágicos. Muy características son también las *alteraciones úlcero-necróticas* de la mucosa de la boca, faringe y de las amígdalas, a que ya nos hemos referido al ocuparnos de la sintomatología. Por lo demás es muy frecuente encontrar lesiones de tipo *bronconeumónico*, responsables directas de la muerte, así como *alteraciones degenerativas del miocardio*.

El *examen microscópico* revela que las proliferaciones leucémicas encuéntrase principalmente en el bazo, médula ósea, hígado, algunos ganglios y menos frecuentemente en los riñones, suprarrenales etc. El estudio citológico de las neoformaciones demuestra que están constituidas preferentemente por los elementos de tipo indiferenciado que dominan en la sangre periférica (monoblastos, mieloblastos, micromieloblastos) hallándose también, aunque en número variable según los casos, otras fases más avanzadas de maduración mieloide. Es de notar que en una de nuestras observaciones encontráronse numerosos mielocitos eosinófilos, a pesar de que eran rarísimos en la sangre circulante.

En cuanto a la topografía de las proliferaciones indicaremos que en aquéllos órganos que normalmente son preferentemente linfoides, como el *bazo* y los *ganglios*, las neoformaciones parten de

la pulpa en el primero y de los senos interfoliculares en los segundos, pero así como en estos es muy frecuente que todavía queden intactos muchos folículos provistos de centros germinativos más o menos evidentes, en el bazo la destrucción folicular se halla constantemente muy avanzada y en muchos casos los corpúsculos de Malpighi quedan reducidos a un casquete (Fig. 33) o a un acúmulo de linfocitos alrededor de la arteria central (1). La pulpa, por su parte,

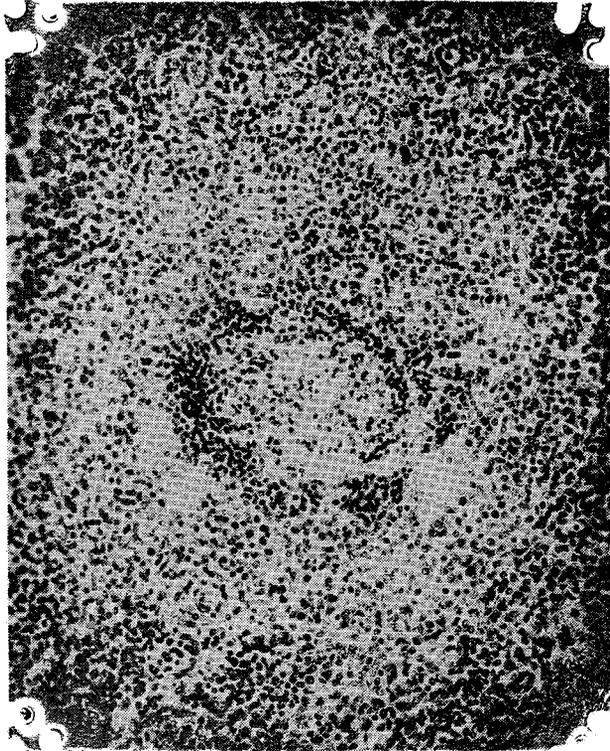


Fig. 33 — Bazo. Restos de un folículo. Obj. 16 mm. Oc. 8 X Leitz. Fuelle 381 mm. Leucemia micromieloblástica aguda.

también pierde su arquitectura normal y la disposición sinusal, que

(1) Es de notar que en uno de nuestros casos existían notables alteraciones de las arterias foliculares, consistentes en una obstrucción total o casi total debida a una hialinización que partiendo de la tánica media acababa por invadir todo el vaso (Fig. 34). Esta lesión es semejante a la hallada por Eppinger en la anemia perniciosa (véase esta enfermedad).

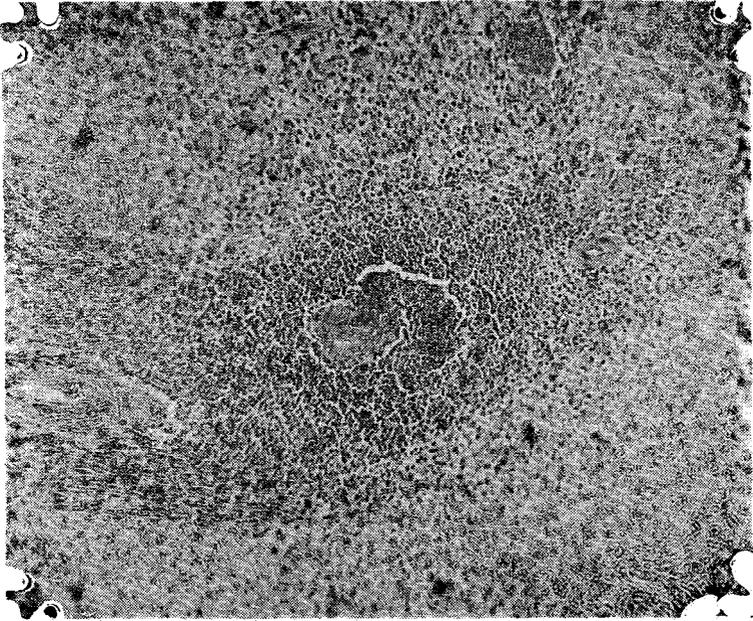


Fig. 34 — Bazo. Hialinosis de una arteria foliular
Obj. 16 mm. Oc. 8 X. Fuelle 381 mm. Leucemia agu-
da mieloblástica - monoblástica.

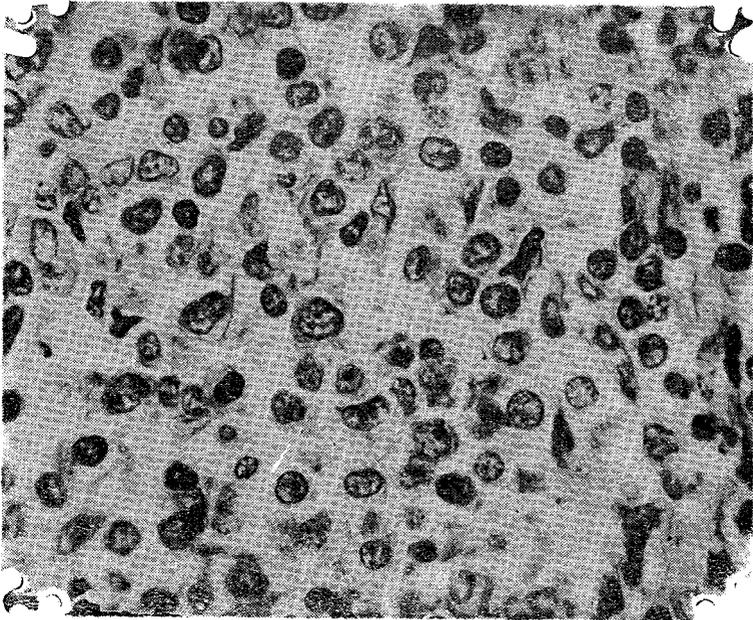


Fig. 35 -- Bazo. Pulpa esplénica. Obj. 2 mm. inm.
homog. apoer. Oc. 8 X. Fuelle 381 mm. Leucemia agu-
da mieloblástica - monoblástica.

sólo se conserva en algunos puntos, se trueca en una estructura más maciza compuesta de células reticulares, algunas de ellas en vía de movilización y transformación, y abundantísimas células leucocitarias inmaduras (monoblastos, mieloblastos, micromieloblastos), siendo más raro hallar fases de maduración mieloide más avanzada (Fig. 35).

Por lo que a la *médula ósea* se refiere es posible sorprender en algunos puntos, pertenecientes a las diáfisis óseas, la iniciación del proceso de transformación de la médula ósea grasa en roja o hemopoiética, pudiéndose apreciar cómo los cordones, que constituyen las celdas donde se aloja el tejido adiposo, engruesan, hallándose formados por abundantísimas células pertenecientes a los tipos leucocitarios más inmaduros (Figs. 36 y 37). En cambio en otros pun-



Fig. 36 — Médula ósea. Tercio medio de tibia. Transformación leucémica de la médula grasa. Obj. 4 mm. Oc. 8 × Leitz. Fuelle 381 mm. Leucemia aguda micromieloblástica.

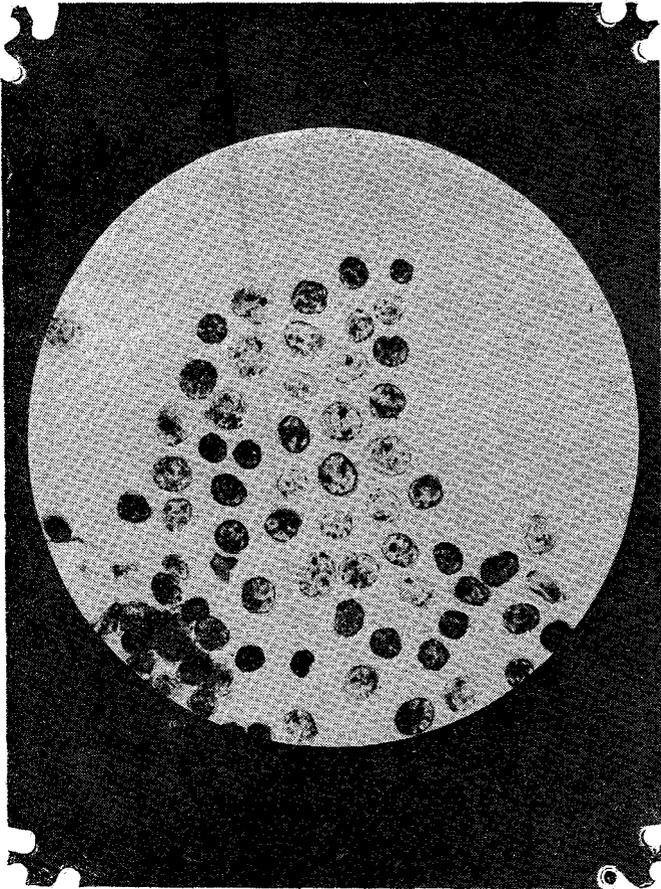


Fig. 37 — Médula ósea. Esternón. *Frottis* teñido con hematoxilina férrica de Heidenhain. Obj. 2 mm. inm. homog. apocrom. Oc. 8 × Leitz. Fuelle 381 mm. Mieloblastos y micromieloblastos.

tos toda la grasa ha desaparecido y las proliferaciones celulares se disponen uniformemente en el corte histológico, siendo de notar la casi total ausencia de megacariocitos.

En el *hígado* las neoformaciones leucémicas pueden desarrollarse, al decir de algunos autores, en la luz de los capilares intra-lobulillares a expensas de las células de Kupffer (mecanismo de formación que nunca hemos observado en nuestros casos de leucemias agudas) o, lo que es más frecuente, alrededor de los vasos portales

a expensas de elementos perivasculares, dando lugar a proliferaciones que se parecen a los linfomas de las leucemias linfoides, pero que tienen un carácter mucho más difuso que ellos (Fig. 38).

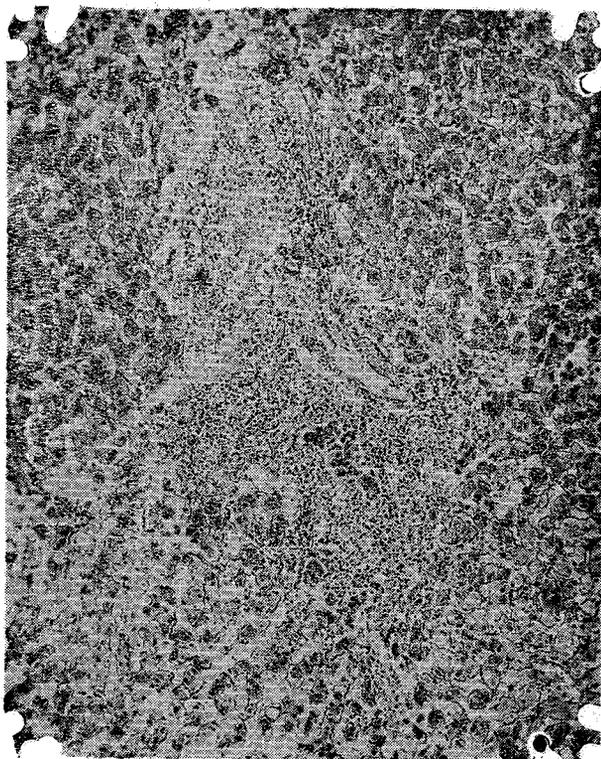


Fig. 38 — Hígado. Proliferación leucémica en un espacio porta. Obj. 16 mm. Oc. 8 \times Leitz. Fuelle 381 mm.
Leucemia aguda micromieloblástica.

También en los riñones (Fig. 39), suprarrenales (Fig. 40), páncreas, testículos, etc. las proliferaciones leucémicas, cuando existen, se disponen en torno de los vasos formando manguitos más o menos gruesos.

Un hecho de singular interés, porque constituye una prueba de lo artificiosa que es la división entre las formas hiperplásicas simples de que ahora nos estamos ocupando y las formas sarcoides que luego serán objeto de estudio, es el modo cómo se desarrollan las proliferaciones leucémicas en algunos órganos, principalmente el

riñón. En unos casos tales proliferaciones se limitan, como hemos dicho, a formar manguitos perivasculares, pero entre este tipo puramente hiperplásico y el que se desarrolla en algunas formas sarcoides, donde los tubos de la cortical renal llegan a desaparecer casi completamente reemplazados por la tumoración leucocitaria (véase la Fig. 49) hay una gama insensible, pudiendo servir de ejemplo, como forma de transición uno de nuestros casos (Fig. 39) en

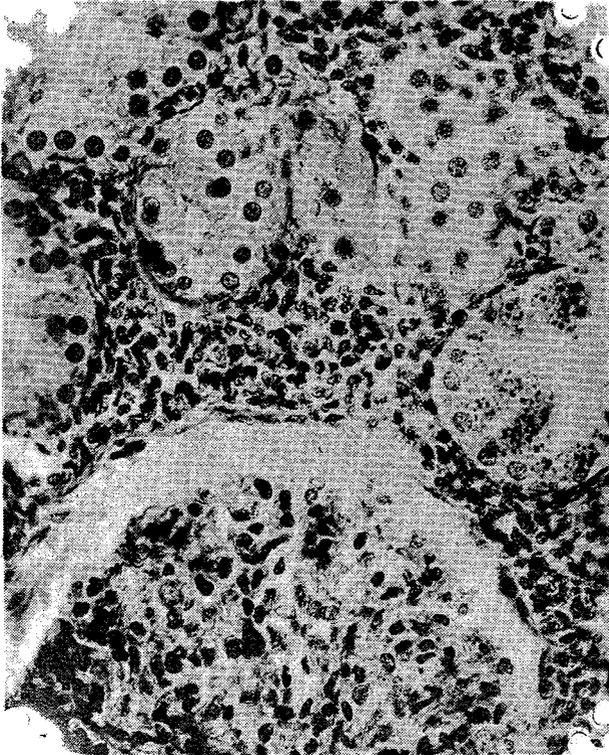


Fig. 39 — Riñón. Proliferación leucémica periglomerular e intertubular. Obj. 4 mm. Oc. 8 \times Leitz. Fuelle 381 mm. Leucemia aguda micromicloblástica.

el cual las neoformaciones constituían espesas envolturas alrededor de los glomerulos y separaban unos tubos de otros, quedando algunos restos de estos constituyendo islotes en el seno de las proliferaciones.

Antes de terminar dedicaremos algunas palabras a las alte-

raciones concernientes a la serie roja, que pueden observarse mediante el estudio microscópico de los órganos. En algunos casos, especialmente en los considerados por De Guglielmo como eritremias puras o eritroleucemias, hállanse en los órganos hemopoiéticos una cantidad más o menos grande de nidos eritroblásticos, y aún megaloblásticos, pero en otros casos, por el contrario, los eritroblastos son muy raros y sólo se encuentran en escaso número en algu-

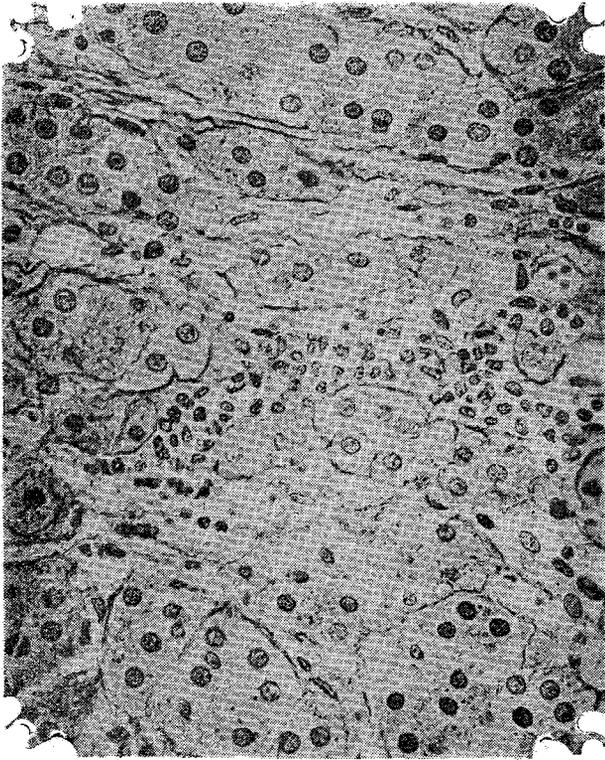


Fig. 40 — Cápsula suprarrenal. Proliferación leucémica perivascular. Obj. 4 mm. Oc. 8 X Leitz. Fuelle 381 mm.
Leucemia micromieloblástica.

nos puntos de la médula ósea. En cuanto a los signos histopatológicos demostrativos de cómo tiene lugar la destrucción hemática nosotros hemos hallado constantemente fenómenos que permiten deducir que tal función se halla exaltada, pues siempre nos fué posible observar la existencia de células con hematíes fagocitados en

el bazo y en los espacios interfoliculares de algunos ganglios, así como de bloques de hemosiderina y de pigmento formol en numerosas células esplénicas y en las células de Kupffer del hígado. (Figura 41).



Fig. 41 — Hígado. Células de Kupffer impregnadas por la reacción de Perls. Obj. 4 mm. Oc. 8 X Leitz. Fuelle 381 mm. Leucemia mieloblástica - monoblástica.

FELIPE JIMÉNEZ DE ASÚA

Profesor de Histología y Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Zaragoza

Jefe de la sección Anatomía Patológica en el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene de la Rep. Argentina

(Continuará)