

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS ANEMIAS APLÁSTICAS *

NORBERTO QUESADA VELÁSQUEZ

El término anemia aplásica ha variado considerablemente en su verdadero sentido etimológico, desde su introducción en el año 1888. Ehrlich (30), en esa oportunidad describió un caso de anemia, leucopenia y trombocitopenia en ausencia de regeneración medular.

Ya Blumer (12), en el año 1905, objeta el término anemia aplásica porque muchos pacientes no mostraban hipocelularidad de la médula ósea, sino que ésta era normocelular. Posteriormente Luzatto (78), dos años después, describe pacientes con pancitopenia con médula ósea normocelular o hiper celular bajo la denominación de anemia pseudoaplásica.

Desde esta época se han usado, indistintamente, varias denominaciones, siendo Rhoads y Baker (106) quienes tratan de unificar las diversas manifestaciones del desorden hematológico primario de la formación sanguínea; habiendo estudiado, en su revisión de 1938, 100 casos de estos pacientes, introduciendo el término anemia refractaria, la que dividieron en primaria o idiopática y secundaria, pero considerando dentro de la segunda, casos de tumores y leucemias aleucémicas. Bomford y Rhoads, en 1941, dan mayor certeza al término anemia refractaria, incluyendo casos con fibrosis de la médula ósea (mieloesclerosis) y otros con médula ósea inmadura, sin muchas evidencias de anemia (agranulocitosis crónica).

Bajo el término de anemia refractaria se han reunido, las diversas manifestaciones del síndrome aplásico solo o asociados con otras manifestaciones clinicopatológicas, tales como anemia refractaria y timoma, habiéndose descrito el primer caso en el año 1928 por Matras y Priesel (89), como un tumor tímico con características de timoma; así como las llamadas crisis aplásticas que se producen dentro de desórdenes hemolíticos

* Versión abreviada de la tesis presentada por el autor para optar el título de Bachiller en Medicina, noviembre de 1963, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

hereditarios, tales como la esferocitosis, que fueron reconocidas por Owren en el año 1948. También se ha descrito la anemia aplástica como manifestación pre-leucémica (10) (39) (85) (91), asociada con el embarazo (26) (66) (72),

Se han publicado casos de anemia aplástica congénita, asociada con síndrome de Fanconi (20) (116). Estren y Dameskek (31), presentan la anemia hipoplástica como "Trait" en dos familias. Hasta la actualidad no se han podido poner de acuerdo los autores en cuanto a una verdadera denominación que incluya estas variaciones del síndrome hematológico. Movitt y col. (95), en 1963, la describe como insuficiencia medular idiopática.

Es interesante ver cómo se ha ido descubriendo, cada día, diversas causas capaces de producir este desorden. Sobre todo la terapia ha brindado un amplio campo: así, dentro del grupo de los antibióticos, el cloramfenicol es el principal agente de agresión medular. Dos años después de su introducción en el arsenal de la terapia, se reporta en el año 1950, por Murray y col. (104) el primer caso atribuido a esta droga.

Brunton y Shapiro (13), describen cuatro casos de anemia aplástica y presentan el registro del Reino Unido de 1955-58, a fin de establecer que hubo 856 muertes por anemia aplástica o agranulocitosis, de las cuales 83 fueron debidas a drogas y de éstas, 19 fueron atribuidas a cloramfenicol, estableciéndose que la acción tóxica hematopoyética obedece al radical nitrobenzeno, como ha sido señalado por Sturgeon (132) y Rheingold y col. (107); en tanto que Jiji y col. (55), en el año 1963, hacen un estudio en pacientes que reciben cloramfenicol y otros, a los cuales se les administra sulfonas análogas, demostrando que éstas incrementan su toxicidad medular, lo que indica que el radical adicionado a la posición "para" del anillo bencénico de la molécula del cloramfenicol es lo que determina su tipo de toxicidad, y no el grupo nitro.

Muchos informes se encuentran al respecto en la bibliografía, tales como (45, 49, 134, 149, 152). No se conoce a qué nivel de la hematopoyesis se determina su efecto tóxico, pero sí se sabe que en pacientes con anemia perniciosa la administración de esta droga no impide la transformación de megaloblastos en normoblastos, aunque causa disminución de reticulocitos. Bloquea en pacientes con deficiencia de hierro, la captación de éste administrado intramuscularmente (146).

En cuanto a la dosis tóxica, según Haviland (48), no hay relación entre la cantidad de dosis y el efecto tóxico. En los casos estudiados, por (49, 55, 112, 143) encontramos que a la mayoría de pacientes se les ha administrado dosis elevadas. Smiley (124) llama la aten-

ción sobre la presencia de manifestaciones alérgicas diversas en pacientes que presentaron posteriormente depresión medular. Este hecho de hipersensibilidad, sumado a la dosis y al efecto tóxico de la misma molécula, debe ser el agente causante del daño hematopoyético, razón por la que Dameshek (25) pone énfasis en el uso indiscriminado de la droga.

El trabajo presentado por Krakoff y col. (63), en pacientes portadores de neoplasia avanzada, a los cuales se les administra grandes dosis de cloramfenicol, revela solamente pequeñas anormalidades hematólogicas sin cambios medulares en 3 pacientes, mientras que sólo uno presenta severa depresión medular, lo que demostraría que, a pesar de las grandes dosis, en estos pacientes, con un campo inmunológico muy deprimido, no se favorecería la reacción alérgico-tóxica de la droga.

Saidi y col. (112) presentan como demostración del efecto tóxico, la disminución de reticulocitos y la presencia de vacuolas en los eritroblastos al igual que Gussoff y col. (44). Rigdon y col. (105) en un estudio experimental en patos demuestra los mismos cambios.

Shurland y Waisberger (127) señalan como un índice positivo del efecto tóxico, la elevación precoz del hierro sérico; pero es Mc. Curdy (79) quien pone en evidencia cierta relación de causa a efecto al demostrar que los pacientes que posteriormente revelan acción tóxica hematopoyética, corresponden a los que hacen concentraciones séricas más elevadas de cloramfenicol, aunque ciertos pacientes con depresión medular no evidencian esta característica.

Es por esto que Foot y Thomson (34) recomiendan frecuentes exámenes de sangre como medida de precaución para pacientes que toman esta droga. Con otros antibióticos, como Estreptomina, también se han encontrado anemia aplásica, como lo demuestran (111) (153), al igual que con el "Methicillin" (80).

Muchos anticonvulsivantes también con potencialmente tóxicos para la médula ósea, encontrándose en primer lugar, en orden de frecuencia, la mesantoína. La bibliografía señala muchos casos (11, 16, 26, 46, 52, 83, 94, 109, 123, 147).

También se han descrito anemias aplásicas con atarácicos y derivados fenotiazínicos (9, 15, 155). Se podría decir que, con un gran número de drogas, se han descrito casos de aplasia medular (4, 8, 14, 17, 21, 22, 38, 42, 51, 54, 56, 57, 58, 60, 64, 70, 73, 74, 86, 88, 96, 97, 108, 122, 150).

La segunda guerra mundial también ha contribuido a la agresión medular, con el uso de antimalaricos en soldados que cumplían misiones en regiones selváticas (23). Pero los desastres de Hiroshima y Nagasaki proporcionan la mejor expresión de causa a efecto. El mecanismo

de acción sobre la médula ósea se ejecuta a través de las radiaciones ionizantes, rayos gamma, neutrones, partículas beta, alfa, productos de fisión radioactiva y posiblemente otros (75).

Se resalta el hecho de que la leucemia ha sido más frecuente que la anemia refractaria en los sobrevivientes de la explosión, manifestándose ambas en un período similar de 5 ó 6 años después de la exposición radioactiva. En 6 pacientes estudiados por Lange y col. (68), 4 tuvieron síntomas de síndrome radioactivo agudo y estuvieron en un radio entre los 500 y 4,400 metros del epicentro de la explosión; en tres pacientes se investigó radioactividad en huesos siendo el resultado negativo.

Mi interés por el presente trabajo es poder contribuir al estudio clínico-patológico de este apasionante desorden y hacer una revisión de la bibliografía en la medida que esté a mi alcance.

MATERIAL Y METODOS

Los casos estudiados corresponden a 30 pacientes del "Hospital Dos de Mayo", recopilados entre los años 1954 y primer semestre de 1963, por el Departamento de Patología. Todos corresponden al sexo masculino, por ser un servicio dedicado exclusivamente a varones. El límite de edad corresponde a los 13 años, que es la edad mínima para ingresar a este Hospital.

Se han excluido de este estudio pacientes con aplasia medular por mieloesclerosis, leucemias y otras enfermedades capaces de producirlas. De los 30 pacientes, 28 correspondieron a la raza mestiza, 1 de raza negra y 1 de raza amarilla. Los estudios de sangre periférica se hicieron con los métodos clásicos de examen. El estudio de médula ósea se hizo por punciones repetidas del esternón y crestas ilíacas y las extensiones fueron coloreadas con Leishman.

Se practicó estudios oftalmológicos en 11 pacientes; estudios electrocardiográficos en 13; en 4 se tomaron radiografías de cráneo y huesos; en 3 se practicó estudios de lipoproteínas y 2 pacientes fueron esplenectomizados.

Dos pacientes fueron dados de alta mejorados, 2 continúan internados y 26 fallecieron habiéndose practicado necropsia a 15 de éstos.

HALLAZGOS CLINICOS

Edad. La distribución por edad fue como sigue: 63.27% correspondió a la segunda década, 29.9% a la tercera década, 3.33% a la cuar-

ta y 33.3% a la sexta. Lo cual nos muestra la alta incidencia en la secuencia en la segunda década y la caída progresiva, hasta menos del 50% en la tercera y la horizontalización con muy baja incidencia después de ésta.

Tiempo de enfermedad. Consideramos el tiempo de enfermedad, desde el primer síntoma, después de minucioso interrogatorio hasta que se hizo el diagnóstico, observándose que el 46.62% dan a su enfermedad una antigüedad no mayor del mes, 23.31% una no mayor de tres meses, 23.31% una no mayor de seis meses y 6.66% una de un año o más. Si sumamos el porcentaje de pacientes dentro del mes y los tres meses, obtendremos un porcentaje de 69.93%, lo cual demostraría que más de la mitad de pacientes tienen una sintomatología de rápida evolución.

Tiempo de enfermedad desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o su alta. Observamos que el 73.30% fallecen dentro del primer mes de practicado el diagnóstico, 43.29% dentro de los tres meses, 13.32% dentro de los 6 meses y 9.99% dentro del año o más. Si sumamos los porcentajes correspondientes al primer y tercer mes obtendremos 76.59% y si a éstos descontamos el porcentaje de un paciente que continúa hospitalizado, obtendremos 73.26% de pacientes que fallecen dentro de los tres primeros meses de hecho el diagnóstico.

Como vemos, este porcentaje es similar al tiempo de enfermedad, lo cual demuestra que más del 50% de pacientes, desde el primer síntoma referido hasta el fallecimiento, tienen una evolución total de 6 meses, demostrando un curso agudo.

Sintomatología al ingreso. De acuerdo a la diferenciación hecha en cuanto a celularidad medular, observamos que los pacientes con médula ósea hipoplástica muestran mayor riqueza sintomatológica ya sea anémica como hemorrágica siendo más directa en los pacientes con médula ósea hiperplástica.

Síndrome febril al ingreso. Se aprecia que en el 63.27% de los pacientes, la temperatura oscilaba entre 37° y 38°; en el 23.31%: entre 38° y 39°; en el 3.33%, 39° o más. Solamente 6.66% eran afebriles, lo que evidencia que el 96.67% eran febriles, aunque la mayoría de éstos con temperatura discreta.

Signos clínicos al ingreso. La palidez se constató en el 100% de casos y en orden de frecuencia encontramos: petequias, 16 casos; gingivorragias, 15; reflejos osteotendinosos hiperactivos, 13; hipertrofia gingival, 8; bazo palpable, 7; hígado palpable, 6; adenopatías, 4; hemorragia conjuntival, 2; criptorquidia, atrofia testicular y alopecia congénita en un caso.

Hallazgos Cardiovasculares. Dentro de los hallazgos más frecuentes del aparato cardiovascular, encontramos que la taquicardia estuvo presente en todos los casos en alguna oportunidad de su evolución. Generalmente se encontraba un soplo sistólico 2/6 holosistólico, en punta o irradiado a todos los focos. La presión arterial estuvo en la mayoría de los casos con diferencial aumentada. El choque de la punta también se visualizó en la mayoría de pacientes y ocasionalmente thrill sistólico.

Hallazgos en el Sistema Nervioso. El signo clínico que hemos mostrado en 13 pacientes examinados al respecto, es la presencia de reflejos osteotendinosos hiperactivos, sin asociación a otro trastorno que indique lesión del asta posterior. No encontramos fácil solución a este hecho.

HALLAZGOS HEMATOLOGICOS

En sangre periférica. En veintinueve pacientes encontramos pancitopenia periférica; en uno, anemia sola pero posteriormente se va instalando leucopenia y trombocitopenia. Los valores hematológicos al ingreso fluctuaron entre los siguientes niveles: hemáticos entre 510,000 y 3'660,00 x mm³; hemoglobina entre 1.8 y 10.5 grs.%; el hematocrito entre 6 y 31%; los leucocitos entre 640 y 6,400 x mm.³ y los reticulocitos entre 0.0 y 2.6%.

Más de la mitad de pacientes tuvieron un volumen globular de 96 o más micras cúbicas; la hemoglobina globular osciló entre 24 y 35 microgramos; la concentración de hemoglobina globular entre 24 y 34%.

Las cifras de hematocrito y hemoglobina mejoraban transitoriamente con las transfusiones; los leucocitos y plaquetas fueron los que sufrieron sólo discretas variaciones post-transfusionales.

En todos los casos se practico la retracción del coágulo: siendo irretráctil hasta las 24 horas; la sangría siempre fue de una duración mayor de 10 minutos, al final de la cual se detenía mecánicamente; el tiempo de coagulación se mantenía dentro de los límites normales.

En el caso (16) encontramos en una oportunidad en el extendido de sangre periférica, un linfocito fagocitando un hematíe. Este paciente hasta aquella oportunidad, había sido transfundido con más de 60 litros de sangre.

En médula ósea. Los 30 casos estudiados son clasificados de acuerdo a la celularidad medular. Veinticinco casos corresponden a médula ósea hipoplástica y 5 casos a médula ósea hiper celular. Los casos correspondientes a hipoplasia a su vez fueron: 1 con predominio de hipoplasia de la serie roja, pero que, progresivamente, deriva a la hipoplasia generalizada; 16 denotaban incremento de linfocitos, variando en un caso a

otro en cuanto a celularidad; 8 con predominio de células plasmáticas, presentaron dos tipos de estas células: unas con gran citoplasma claro y presencia de vacuolas y otras de citoplasma más pequeño y de intensa basofilia, algunas formaban "nidios" alrededor de una o dos células reticulares. Otras estaban en división celular.

De los 5 pacientes con médula ósea hiperplásica, 4 de ellos presentaron hiperplasia de las series eritroide y mielóide; con acentuada disminución de megacariocitos, en los frotises practicados a su ingreso. Sólo un caso que arrojó hipoplasia en el frotis, demostró hiperplasia al corte histológico. En la Fig. 8 se puede apreciar en forma panorámica la celularidad obtenida, en los casos con médula ósea hiperplásica, encontrándose dentro de los elementos celulares, un predominio de ortocromáticos en la serie roja y mielocitos, incluyendo un buen número de mitosis. Restos celulares que los encontramos en los procesos hemolíticos. Además, células correspondientes a serie roja semejando megaloblastos (Fig. 9).

En el caso (20) en cinco punciones practicadas a diferentes niveles óseos siempre observamos hiperplasia eritromieloide con acentuada disminución de megacariocitos; pero en la sexta encontramos signos de hipoplasia.

El caso (16) correspondió a un paciente con médula ósea hipocelular, con predominio de linfocitos y un año después se observó recuperación medular e inclusive se apreció megacariocitos (Fig. 10).

En nueve casos se practicó estudio histológico de médula ósea: 6 correspondían a médulas óseas hipocelulares, presentando dos de éstas más celularidad que la observada en las extensiones, siendo una de estas hiperplásica. Los tres restantes correspondían a médulas óseas hiperplásicas diagnosticadas por las extensiones del material obtenido por punción medular.

Es interesante que el caso (20) al cual habíamos hecho referencia en párrafos anteriores, en los cortes histológicos observamos: zonas de intensa hiperplasia seguidas de otras de hipoplasia. En el resto de casos se observó que algunas de las muestras de tejido óseo mostraban hiperplasia y que las otras, correspondientes a otros huesos, variaban en celularidad mostrando focos de hiperplasia e hipoplasia, o intensa hipoplasia. En otros cortes se apreció focos de hialinización en las zonas celulares y reemplazo por grasa. Discreta hialinización con esclerosis de vasos intramedulares. En los casos revisados no hemos encontrado alteraciones óseas trabeculares.

EXAMENES AUXILIARES

Hallazgos Electrocardiográficos. En trece pacientes se hizo trazados electrocardiográficos, en una o dos oportunidades. El momento hematológico en que se hizo el trazado, correspondió en 9 pacientes a valores de hemoglobina dentro de los 3 gramos o niveles menores; entre 3 y 5 gramos en dos; y dos con valores mayores.

Los resultados fueron: en 12 casos, dentro de límites normales, la mayoría presentó taquicardia sinusal. Solamente uno reveló probable hipertrofia biventricular y posible agrandamiento de aurícula izquierda, hechos que fueron comprobados en la necropsia, sin manifestaciones de otra enfermedad concomitante, lo que nos demuestra que la baja intensa de la hemoglobina y hematocrito no son capaces de alterar el trazado electrocardiográfico.

Hallazgos Oftalmológicos. Se practicó exámenes oftalmológicos en 11 pacientes, siendo el signo más común la gran palidez de conjuntiva palpebral y ocular que estuvo presente en todos los casos al igual que las hemorragias retinianas en diferentes estadios de evolución.

Determinación de Lipoproteínas. Se practicó la determinación electroforética de Lipoproteínas en tres casos (16, 18, 22). Encontrándose que la relación Beta Alfa Lipoproteínas, era elevada para Beta. Los niveles de colesterol siempre fueron normales.

Hallazgos Radiológicos. Se practicaron estudios radiográficos de cráneo y huesos largos en cuatro pacientes, siendo en todos ellos las imágenes de caracteres normales.

EVOLUCION Y TRATAMIENTO

De nuestros 30 pacientes, el 70% falleció dentro de los tres primeros meses de efectuado el diagnóstico. Es interesante anotar que ellos han recibido como transfusión total entre 1½ y 7 litros de sangre; los pacientes que viven hasta los 6 meses han recibido entre 5 y 16 litros; los que viven más de 6 meses entre 13 y 70 litros.

Nuestros tres primeros pacientes ingresan por un cuadro clínico algo diferente al resto de los casos: así, el primero ingresó por el servicio de emergencia, por un cuadro de dolor en fosa iliaca derecha, siendo operado de "apendicitis". En el servicio se constató palidez generalizada y se palpó punta de bazo, cursando con sintomatología anémica y febril. Falleció a los 25 días de ingreso.

El segundo caso ingresa por epistaxis traumática e hinchazón de la cara, constatándose en el examen palidez generalizada, púrpura y gin-

givorragias. Falleció a los 16 días de ingreso. El caso tercero, ingresa por dolor e hinchazón de hemicara, constatándose en el servicio, palidez generalizada, gingivorragias, púrpura y alza térmica, falleciendo a los 17 días de ingreso. El caso (8) también lo vamos a incluir dentro de los anteriores, pues ingresa por "hemoptisis" siendo recluido en el servicio de enfermedades pulmonares, permaneciendo dos días después de los cuales falleció.

El resto de pacientes evolucionó con sintomatología anémica, hemorragiara y febril, estando presente las tres o predominando una de ellas. Dentro del síndrome anémico el incremento de la palidez fue hallazgo más común; los pacientes, además, se quejaban de insomnio por cefalea que la referían tipo latido; palpitaciones, mareos y visión borrosa; algunos presentaban dolores musculares, todo en pantorrillas.

El síndrome hemorragiara se puso de manifiesto por epistaxis, algunas veces muy abundantes y persistentes; las gingivorragias en la mayoría de pacientes se hicieron presentes en algún momento de su evolución, o eran persistentes, la púrpura también fue otro hallazgo frecuente. Solamente en dos casos observamos hematuria copiosa y en uno otorragia y en dos hemorragias conjuntivales. Todas estas manifestaciones eran ondulatorias y algunas veces cesaban con las transfusiones, pero otros eran muy rebeldes de ceder. Generalmente al final de evolución ya no se observa mejoría. El síndrome febril en algunos pacientes fue muy manifiesto y constante, pero el resto de los pacientes lo presentaban en forma ondulatoria con períodos mas o menos largos de apirexia y no siendo ésta de gran magnitud. Los pacientes con médula ósea hiperplásica mostraban ser menos afectados a la manifestación febril.

Algunos pacientes referían dolor tipo hincada en región precordial o en ambos hemitórax. Otros presentaban dolores abdominales de preferencia epigástrico, tipo ardor, como retortijón o hincada. Era frecuente que luego de hemorragias copiosas los pacientes estuvieran excitados, poco comunicativos y con fotofobia. Algunos pacientes hicieron abscesos glúteos.

El tratamiento generalmente en la gran mayoría de pacientes fue mal llevado por las deplorables condiciones socioeconómicas de nuestros pacientes y de nuestro hospital; se empleó corticoesteroides en la mayoría de pacientes, pero en forma irregular, recurriendo a todos los similares que estaban a nuestro alcance. El caso 16 permaneció 27 meses en el servicio y había recibido 1,418 comprimidos de esta droga en sus diversas formas; a su ingreso se observó que era un paciente de tipo atlético, pero cuando fue dado de alta se constató que todas las grandes masas muscu-

lares se habían reducido considerablemente, agregándose a este tratamiento testosterona también administrada en forma irregular siendo dado de alta a los 27 meses. En la actualidad, nueve meses después, el último control hematológico arrojó 36% de hematocrito, 11.8 grs.% de hemoglobina y 3,600 leucocitos xmm.³ Este paciente en varias oportunidades ha tenido períodos de copiosas hemorragias y en la actualidad sólo presenta discretas petequias en miembros superiores. Ha recibido hasta la actualidad 70 litros de sangre; a los 60 litros se palpaba bazo e hígado a dos traveses de dedo por debajo del borde costal, siendo de consistencia dura. Progresivamente se fueron acortando los períodos entre las transfusiones y la última la ha recibido hace dos meses.

Las transfusiones también fueron deficientes, pues no se podía mantener a los pacientes dentro de los 8 a 9 gramos de hemoglobina por falta de sangre y, además, por carecer de equipos descartables y usar sangre almacenada. Dentro de las complicaciones post-transfusionales podemos citar, reacciones febriles y presencia de escalofríos. El caso (19) contrajo paludismo en el Hospital a *Plasmodium vivax* y el caso (20) desarrolló Brucellosis a consecuencia de las transfusiones.

Dos pacientes fueron esplenectomizados, sin conseguir mejoría hematológica, falleciendo el primero 24 días después y el segundo a los tres meses, siendo éste el que desarrolló Brucellosis.

Además, se les administró extracto hepático y vitamina C en cantidades variables. Asimismo el caso 23 también fue dado de alta con valores hematológicos mejorados y de los 28 pacientes restantes 26 fallecieron y dos continúan internados.

NECROPSIAS

Hallazgos Macroscópicos

La necropsia fue practicada en 15 pacientes, siendo el dato más característico la presencia de hemorragias en diversos órganos.

En 10 de 15 necropsias, constatamos hemorragia cerebral: puntiforme, ya sea en la superficie (Fig. 1) o en pleno parénquima cerebral (Figs. 2, 3 y 4) encontrándose siempre diseminada en toda la extensión del órgano; unas veces subaracnoidea y solamente en dos casos hallamos hemorragia intracerebral de gran magnitud, a nivel cerebeloso (Fig. 4) (6) y a nivel hemisférico.

En 11 de 15 necropsias, encontramos manifestaciones hemorrágicas a nivel pulmonar y muy discretas a nivel de tráquea y laringe. En



Fig. N° 1. Cerebro: mostrando en su cara interior, una hemorragia subaracnoidea a nivel cerebeloso. Hemorragias puntiformes en la superficie restante.

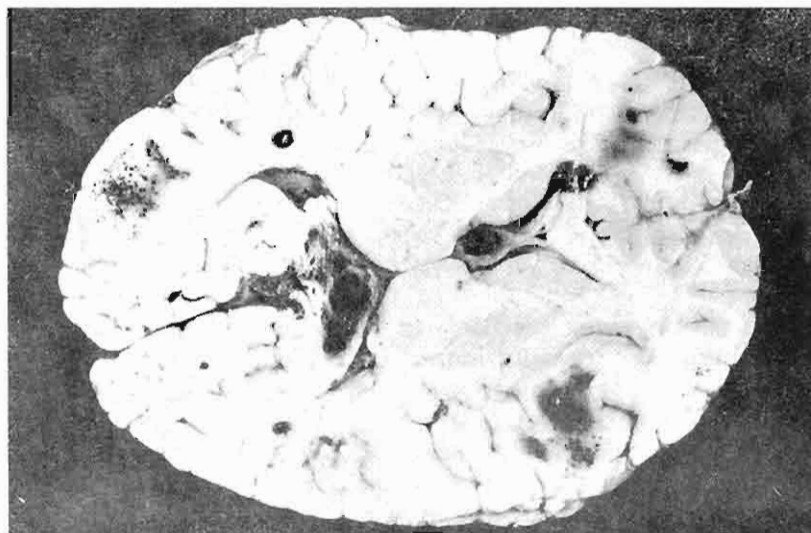


Fig. N° 2. Cerebro: corte fronto-occipital medio, hemorragia a nivel protuberancial y focos de hemorragias puntiformes confluentes.

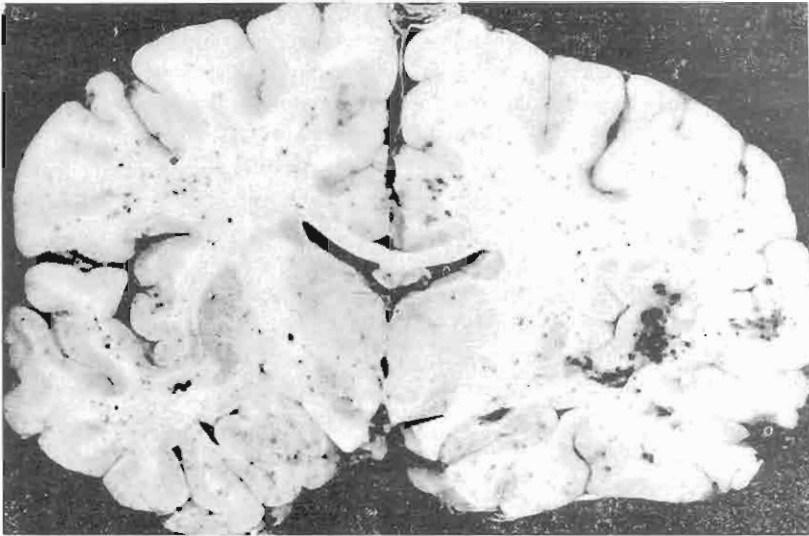


Fig. N° 3. Cerebro: corte sagital, hemorragias puntiformes difusas y zonas de confluencia.

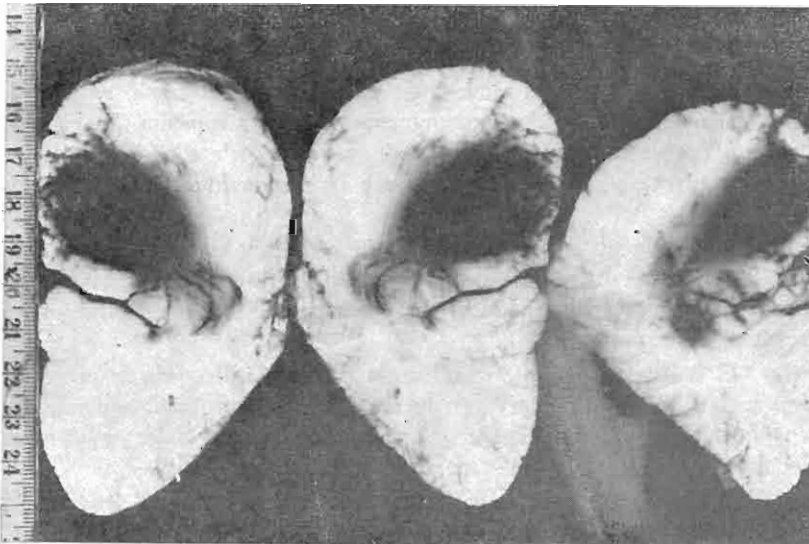


Fig. N° 4. Cerebelo: cortes sagitales mostrando una gran hemorragia.

pulmones, en algunos casos, se aprecia sufusiones hemorrágicas puntiformes a nivel pleural, pero en todos constatamos hemorragias parenquimales difusas, algunas con apariencia de infartos pulmonares; otras redondeadas y aisladas de menor tamaño y en algunos casos apreciamos el pulmón como un "block" hemorrágico (Fig. 5).

En 12 casos encontramos manifestaciones hemorrágicas, de tipo puntiforme en pericardio o confluentes (Fig. 6). En miocardio se mostraban alargadas dando la impresión de estrias.

En 5 casos apreciamos manifestación hemorrágica, como punteado hemorrágico capsular, o en forma de estriaciones de preferencia a nivel cortical; en dos casos existían hemorragias caliciales y pélvicas. También hallamos palidez acentuada de todo el órgano, como se puede apreciar en la foto anterior. A nivel de la mucosa de la vejiga, se encontró, en algunos casos, discreto punteado hemorrágico.

En 12 casos había hemorragias a nivel digestivo, rara vez localizadas en el esófago. La mayoría de ellas se observó a nivel gástrico, siendo puntiforme (Fig. 7) o difusa. El antro pilórico no estaba comprometido por esta manifestación, como es posible observar en fotos anteriores. El duodeno también fue rara vez asiento de lesiones hemorrágicas. El yeyuno e ileón mostraron hemorragias puntiformes a lo largo de toda su mucosa; el colon igualmente presentó en algunas ocasiones sufusiones hemorrágicas, pero fueron más discretas.

El bazo se apreció aumentado de tamaño en 6 casos; en dos de éstos hallamos 1 y 3 bazos supernumerarios respectivamente. En el resto de casos fue de tamaño normal o atrófico. En uno de ellos la cápsula se presentó rugosa y al corte se pudo ver la intensa hiperplasia de pulpa blanca.

El hígado aumentó de tamaño en 5 casos y en algunas oportunidades se apreció discreto punteado hemorrágico capsular. La mayoría de los casos tenían hígados pálidos, otros la apariencia de congestivos y en tres casos microabscesos.

El hallazgo constante en todas las necropsias ha sido la presencia de ganglios hipertroficados a nivel mesentérico. De otro lado encontrábamos los ganglios, peripancreáticos, periaórticos abdominales, y ganglios del ilio hepático con las mismas características.

En un caso encontramos persistencia de timo con un peso de 25 gramos.

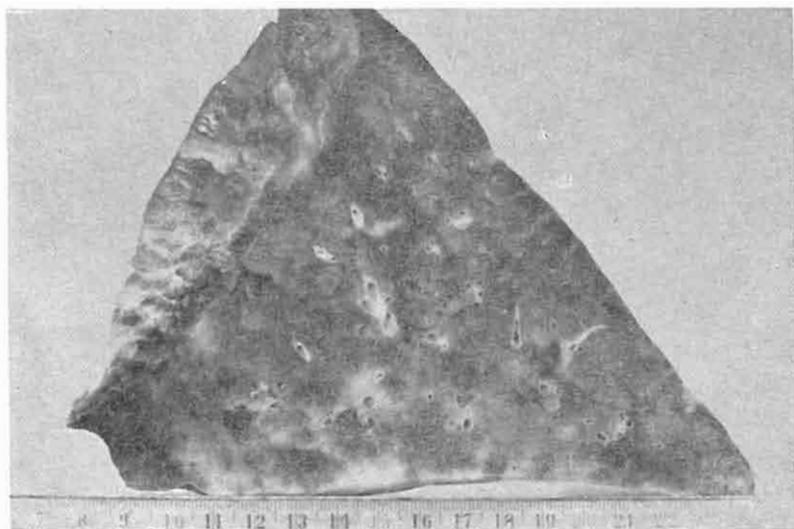


Fig. N° 5. Pulmón: corte sagital, hemorragia difusa parenquimal dando el aspecto de "block" hemorrágico.



Fig. N° 6. Corazón: hemorragias puntiformes en pericardios y otras confluentes.

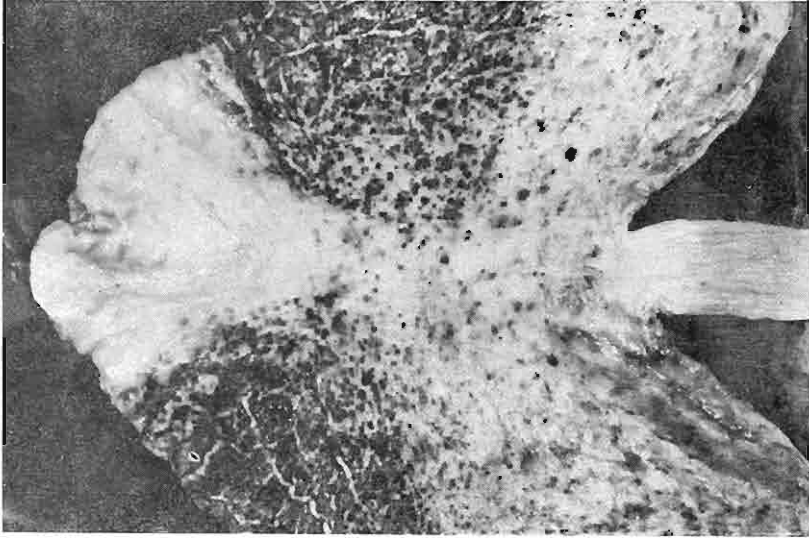


Fig. N° 7. Estómago: hemorragias puntiformes diseminadas.

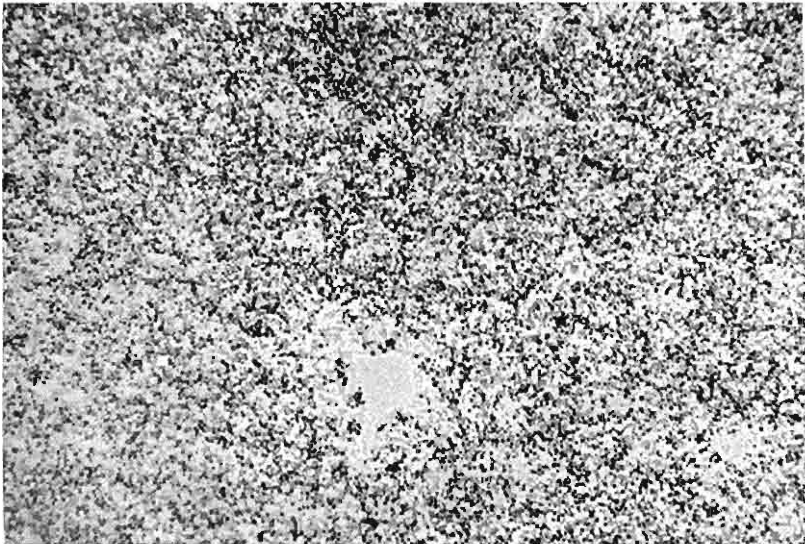


Fig. N° 8. Médula ósea: panorámica hiperplasia medular.

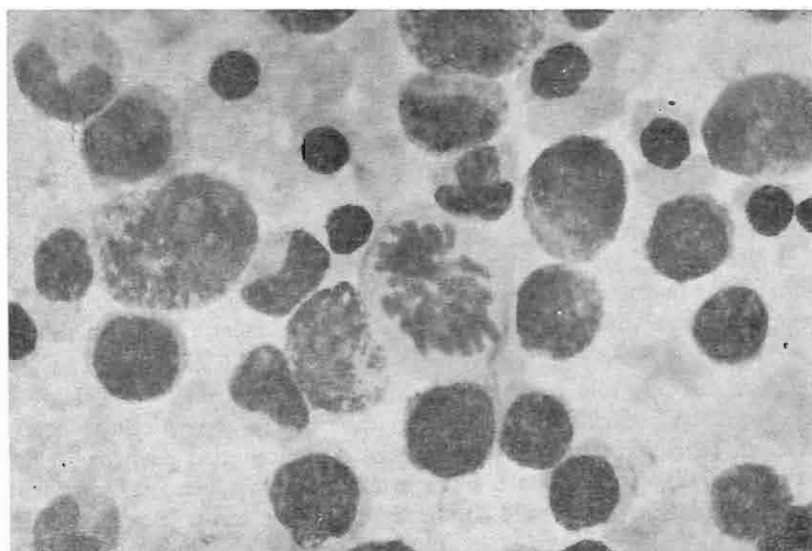


Fig. N° 9. . Médula ósea: en inmersión, macroeritroblastos semejando megaloblastos.

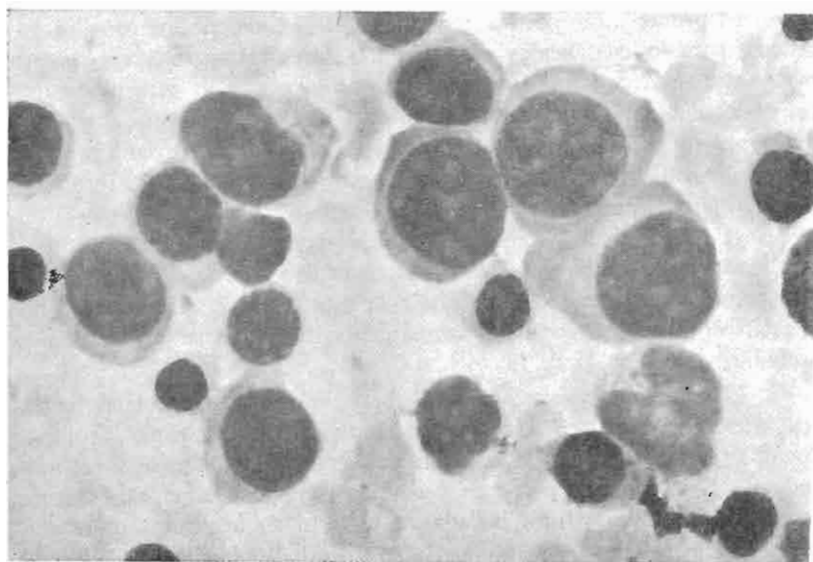


Fig. N° 10. Médula ósea: corte histológico hipoplasia medular y reemplazo por tejido graso.

Hallazgos Microscópicos

Hemos practicado coloraciones para demostrar la presencia de hierro en los siguientes órganos: médula ósea, bazo, ganglios, hígado, páncreas y pulmón.

Solamente en un caso se encontró pequeña cantidad de hierro en el páncreas. La médula ósea, en todos los casos estudiados, no reveló presencia de hierro. En un buen número de casos, se observó gran cantidad de hierro en los macrófagos alveolares y pequeña cantidad en forma libre. Estos macrófagos cargados de hierro se hallaban aislados, o se presentaban como "bolas" de hierro, formando una especie de mórula.

En todos los casos encontramos hierro en el hígado, el bazo y los ganglios variando sólo las cantidades de un caso a otro. En el hígado se le encontraba contenido en las células de kuffer o plenas células hepáticas. El bazo demostró, en algunos casos, gran cantidad de hierro en la pulpa roja, lo que delimitaba claramente los centros germinales. En los ganglios linfáticos se apreció, en la mayoría de los casos, la presencia de hierro.

Se han practicado secciones histológicas de todos los órganos, pero sólo vamos a referirnos a los hallazgos más importantes, considerando en primer lugar por su importancia, el estudio de los ganglios linfáticos, para lo cual hemos separado tres fases histopatológicas: la primera, que sólo apreciamos en dos casos, consistía en la hiperplasia retículoendotelial del tejido medular linfático. La segunda, que correspondía a todos los casos restantes, se manifestaba por intensa hiperplasia reticulosinusoideal, con distorsión de la estructura ganglionar, formación de neosinusoides, dándole al ganglio un aspecto "esplénico", estos sinusoides se presentaban distendidos, con hematíes en su interior al igual que macrófagos conteniendo hematíes, como se ve en la Fig. 12. La tercera etapa la consideramos posterior a la precedente y se caracteriza por la gran cantidad de macrófagos con degeneración vacuolar citoplasmática, probablemente seguida de fibrosis.

El estudio histopatológico del bazo también ha brindado hallazgos interesantes; así, en relación con la pulpa roja, podemos identificar dos fases: una, encontrada sólo en dos casos, de hiperplasia retículoendotelial, en forma de cordones y de tipo compacto, visualizándose uno que otro sinusoide; y otra hallada en el resto de los casos, correspondiente a hiperplasia reticulosinusoideal. Otros hallazgos han sido: focos de hialinización a nivel de la pulpa roja; hiperplasia de los centros germinales, correspondiendo estos casos últimos a pacientes en la segunda

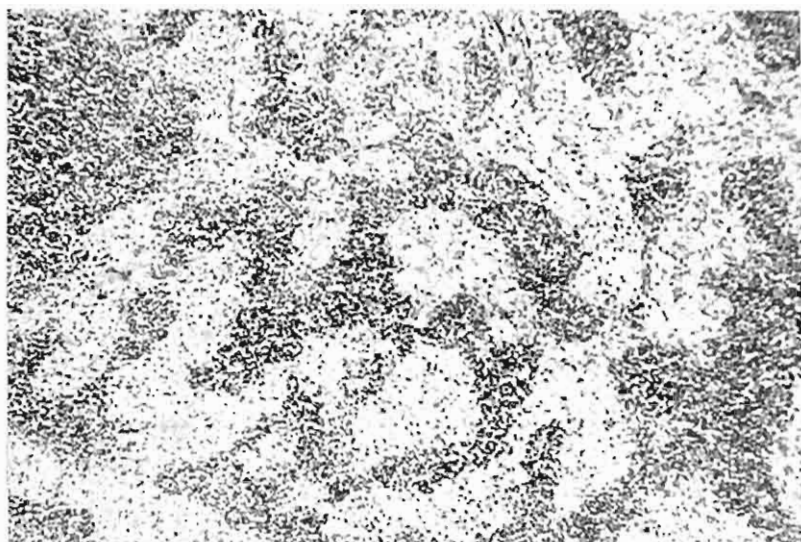


Fig. N° 11. Ganglio: se observa imagen de hiperplasia reticulosinusal, con formación de neosinusoides.

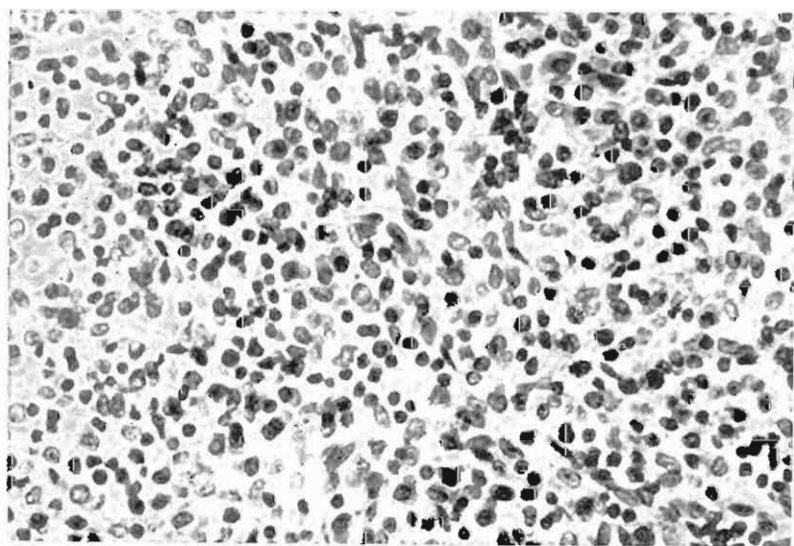


Fig. N° 12. Ganglio: en fase reticulosinusal, presencia de macrófagos.

década de la vida. Un hallazgo constante ha sido la hialinización y esclerosis acentuada de la arteria centrofolicular; en algunas ocasiones hemos encontrado pequeños focos de hialinización del centro folicular y en otras, se apreciaba hialinización total del folículo linfoide. La coloración del P.A.S. demuestra esclerosis y hialinización difusa.

En los pulmones se encontraron múltiples focos de hemorragia, aislados o confluentes en diferentes períodos de evolución. Se puede apreciar un foco de hemorragia alveolar; distensión de la pared alveolar, en cuyo interior se encuentran abundantes hematíes y células alveolares descamadas, zonas hialinas con afinidad por la eosina y macrófagos cargados de pigmentos. En otros casos sólo se observa engrosamiento septal, con las características ya descritas; y en algunos cortes hemos apreciado sectores de alveolitis descamativa y colonias de gérmenes con muy discreta reacción inflamatoria.

En el encéfalo se ha encontrado extensas hemorragias subaracnoides o pequeños focos de hemorragias puntiformes a diferentes niveles encefálicos.

En el aparato digestivo se hicieron cortes histológicos de: esófago, estómago, intestino delgado y grueso, encontrándose lesiones hemorrágicas en diferentes estadios de evolución: unas a nivel mucoso, otras a nivel submucoso o en plena capa muscular. Estas lesiones predominaron en el estómago.

En el hígado se ha encontrado degeneración grasa no muy acentuada, de tipo centrolobulillar a gota pequeña y mediana, como se ve (Fig. 13). También hemos encontrado microabscesos conteniendo colonias de gérmenes con escasa reacción inflamatoria, siendo ésta del tipo de células mononucleares.

En los riñones, en un caso, hallamos lesiones correspondientes a glomerulonefritis crónica, con componente intersticial, discreta esclerosis arteriolar y escasos depósitos cálcicos a nivel tubular del tipo de las que acompañan a las lesiones osteolíticas. En otro caso, estas lesiones de precipitado cálcico fueron más acentuadas.

Otros hallazgos han sido lesiones hemorrágicas, de magnitud variable y en diferente estadio de evolución, acompañadas de focos de necrosis con zona central de gérmenes, sin reacción inflamatoria, o colonias de gérmenes en capilares glomerulares (Fig. 14).

Las lesiones hemorrágicas se han manifestado también en otros órganos, como el corazón. En un caso hemos encontrado hiperplasia de timo y focos de hemorragia en el mismo.

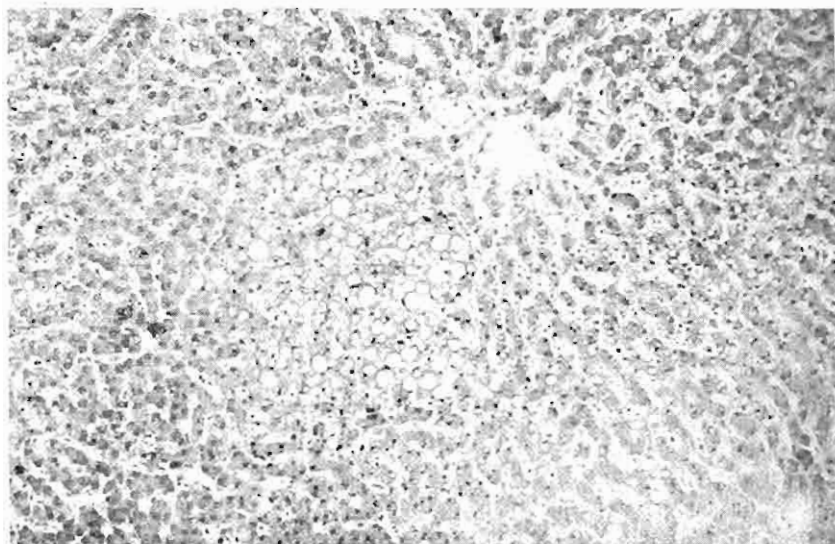


Fig. N° 13. Hígado: degeneración grasa, centro lobulillar a gota pequeña y mediana.

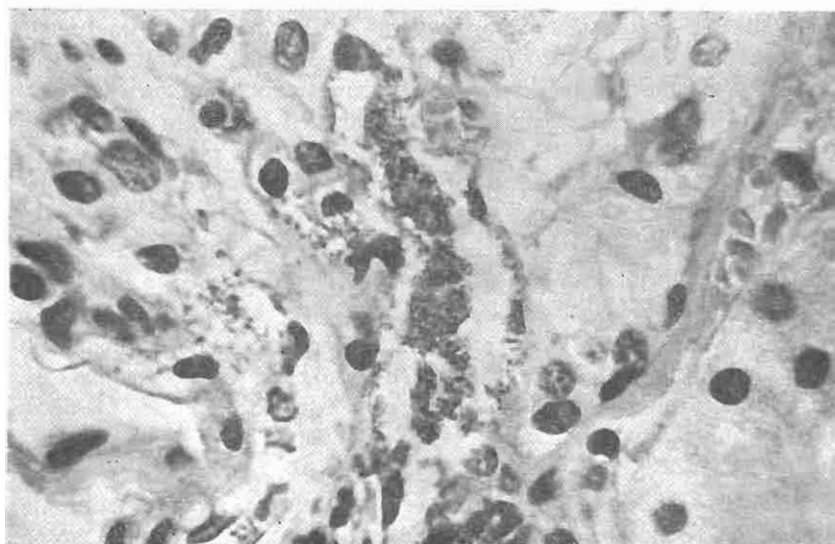


Fig. N° 14. Riñón inmersión; capilar glomerular con una masa de gérmenes.

DISCUSION

Hemos presentado 30 casos de anemia aplásica estudiados por el Departamento de Patología del Hospital Dos de Mayo, entre el año 1954 y el primer semestre de 1963. Todos los casos correspondieron a pancitopenia periférica.

De 30 casos, veinticinco correspondieron a médula ósea hipoplásica y cinco a médula ósea hipercelular; 19 pacientes correspondieron a la segunda década de la vida, lo que concuerda con otros informes, como el dado por Mohler y col. (93) en el sentido de que de 50 pacientes, solamente se encontró 10 por debajo de los 20 años y el dado por Harvard y col. (47) en el que de 101 pacientes, se estableció un promedio de 45 años de edad. La explicación a este hecho radicaría en que estos autores incluyen casos de hipoplasia eritrocítica sola; anemia y trombocitopenia o trombocitopenia sola. El mismo Harvard señala que en sus pacientes con aplasia eritrocítica, las edades fluctuaron entre los 49 y 75 años.

Es interesante anotar que más de la mitad de nuestros pacientes desarrollan una evolución total de 6 meses como máximo, desde el primer síntoma dado hasta su fallecimiento, lo cual demostraría el curso agudo y la alta incidencia de mortandad, lo que tampoco coincide con otros informes, aproximándose al de Israels (53) que señala que de 45 pacientes, 20 fallecen dentro de los tres primeros meses de efectuado el diagnóstico. Solamente dos de nuestros pacientes continúan con vida, dándonos esto un ínfimo porcentaje de sobrevida, en relación a otros informes, tales como (50, 69, 82, 115, 119, 120, 140). La razón la podemos deducir, de malas condiciones socioeconómicas de nuestro medio hospitalario, proporcionando siempre tratamiento deficiente.

En uno de nuestros pacientes hemos encontrado hiperplasia de timo; en la bibliografía se encuentran varias referencias (5, 33, 59), pero no existe ninguna explicación para esta asociación.

Otro de nuestros casos presentó: alopecia congénita, disminución de cejas y atrofia testicular unilateral. Al inicio, se presentó anemia sola, pero posteriormente desarrolló pancitopenia; este paciente de 14 años, probablemente corresponda a los casos de hipoplasia congénita asociada a malformaciones (28, 31, 40, 113, 152).

Dentro de los hallazgos clínicos, llamamos la atención, sobre la presencia de reflejos osteotendinosos hiperactivos en 13 pacientes, hecho al que no le encontramos fácil solución. Además, es importante recordar la incidencia del 100% de retinopatía hemorrágica, que encontramos en

todos los pacientes investigados con tal fin, estando de acuerdo con la señalada por (87).

De 30 casos, solamente en cinco suponemos etiología tóxica, debido a que tres de ellos eran peones de agricultura y venían con antecedentes de estar expuestos a insecticidas, usados para fumigación. Otro paciente había recibido tratamiento con antipalúdicos durante un mes, presentando mes y medio después epistaxis, con lo que se inició su enfermedad. La asociación de anemia aplásica y antimaláricos la encontramos en varios informes (99, 100, 101).

Y, el último paciente de este grupo, era un pescador que refería dormir junto al motor de una lancha cuando salían de pesca, notando que al día siguiente le era difícil despertar o quedarse somnoliento por un tiempo. Tres meses después se inicia su enfermedad. No afirmamos la posibilidad de una etiología tóxica en estos casos, pero suponemos que tal vez pueda existir alguna relación con los casos anotados.

De nuestros 30 casos, solamente 5 correspondieron a médula ósea hipercelular y 25 a médula ósea hipocelular. Hemos apreciado que los pacientes con médula ósea hiperplásica presentaban sintomatología discreta, tanto en el síndrome anémico, como en el hemorrágico o en el febril, a diferencia de los pacientes con médula ósea hipocelular, los cuales acusaban mayor riqueza sintomatológica en los tres síndromes.

En relación a los hallazgos de médula ósea de pacientes que fueron catalogados como hipercelulares, creemos que la hiperplasia sólo representa un estadio de transición para la aplasia. En un caso, después de 5 punciones que arrojaban hiperplasia, la sexta nos dio signos de hipoplasia y el estudio histológico de diferentes huesos, indicaba zonas de hiperplasia seguidas de zonas de hipoplasia. Otros casos demostraban presencia de hiperplasia en un hueso, zonas de hiperplasia seguidas de hipoplasia y en otros severa hipoplasia. Los frotises de los huesos con médula ósea hipercelular, revelaban intensa hematopoyesis eritromieloide. Como bien afirma Movit (95) esta hiperplasia no revela la eritropoyesis total.

El mecanismo por el cual la hiperplasia deriva en aplasia, creemos que se realiza por necrosis con hialinización, seguida por remplazo de tejido graso. En un caso hemos observado esclerosis y hialinización de los vasos intramedulares. Este hecho, sumado a los hallazgos de hialinización y esclerosis de la arteria centrofolicular del bazo, además de la hialinización folicular y en algunos casos el incremento de células plasmáticas, nos hace pensar en un posible mecanismo antígeno-anticuerpo, como uno de los mecanismos de producción de la enfermedad.

El tratamiento ha sido mal llevado, debido a las deplorables condiciones socioeconómicas de nuestro hospital. Con las transfusiones se tenía el problema de contar con poca sangre, o usar sangre almacenada, o de no disponer de equipos descartables. El hecho de haber tenido un caso de Paludismo por *Plasmodium vivax* y otro con Brucelosis en pacientes hospitalizados aclaran este hecho. No hemos observado la hemocromatosis en las 15 necropsias practicadas. La razón estribaría en las escasas transfusiones que han recibido nuestros pacientes ya que una de las condiciones para encontrar dicha entidad es haber recibido alrededor de 50 litros de sangre transfundida. Pero si llamamos la atención, sobre el hallazgo de buena cantidad de hierro en el tejido pulmonar. La explicación a este hecho radicaría en que la hemorragia que se produce a este nivel, seguida de destrucción de hematíes, salida de hemoglobina y su consiguiente degradación traería la liberación de hierro, el que, a su vez, crearía una reacción inflamatoria, dando una imagen de engrosamiento septal con presencia de células mononucleares en su interior, hecho bastante frecuente de observar.

En dos de nuestros pacientes se practicó la esplenectomía, pensando que estos pacientes, con médula ósea hipercelular, correspondían a una forma de hiperesplenismo, a pesar de que la hiperplasia siempre se refería a las series eritroide y mielóide y no así a la megacariocítica, que siempre se encontraba disminuída. No obtuvimos ningún resultado favorable post-esplenectomía. Algunos autores consideran la esplenectomía como un buen medio terapéutico (29, 50, 69); otros no comparten esta opinión. Los esteroides son considerados como una buena medida terapéutica, cuando existen manifestaciones hemorrágicas (24, 76). Nosotros creemos que tal vez tengan más importancia que la que se le asigna, por los hechos que atribuimos a hipersensibilidad. Hay que llamar, antes bien, la atención a las complicaciones que se aprecian durante su administración, consistentes en la facilidad para las infecciones que desarrollan los pacientes sometidos a esta terapéutica (7) e inclusive parece que se exacerba la virulencia de los gérmenes y así podemos apreciar en los cortes histológicos, cultivos de gérmenes sin ninguna reacción inflamatoria (71, 72, 73).

Otro medio terapéutico hormonal muy en boga en la actualidad, es el empleo de testosterona (6, 71, 119, 120). En nuestros últimos casos la hemos empleado en dosis reducidas, razón por la que no podemos dar nuestra opinión al respecto. Varios hechos clínicos y experimentales han sido citados para encontrar una explicación entre hormonas y eritropoyesis (60, 92, 110, 135, 142). Otros tratamientos también han sido descritos en la bibliografía aunque sus resultados son dudosos (35, 114, 133).

Uno de los hechos más saltantes, para nosotros, ha sido la presencia de ganglios hipertróficos en mesenterio en todos los casos estudiados en necropsia.

Urteaga y col (137, 138) en 1947 y 1948, presentaron como substracto anatomopatológico de la anemia hemolítica, de las leucemias agudas y de la verruga peruana respectivamente, la presencia de hipertrofia ganglionar abdominal, describiendo en aquella oportunidad tres etapas histopatológicas ganglionares, siendo la primera hiperplasia reticuloendotelial, la segunda hiperplasia reticulosinusoidal, denominando a esta fase como de "esplenización ganglionar"; y, la tercera fase, de fibrosis ganglionar.

Nosotros en esta oportunidad presentamos dichas fases, a excepción de la tercera, como substracto anatomopatológico del síndrome hemolítico en la anemia aplásica, componente hemolítico sugerido por (93). Nosotros hemos encontrado dos casos con hiperplasia reticuloendotelial ganglionar, la que es seguida, a criterio nuestro, por una fase de distorsión de la estructura del ganglio linfático, llamada "esplenización ganglionar" (138), caracterizada por hiperplasia reticulosinusoidal, con distensión sinusoidal en cuyo interior hallamos abundantes hematíes, encontrándose en esta fase presencia de macrófagos; siguiendo este estadio, encontramos una fase caracterizada por la presencia de gran cantidad de macrófagos de degeneración vacuolar, "Gauss cells" (53). Por supuesto, la hematofagia no es tan intensa como la que se encuentra en la verruga peruana, donde la velocidad de la anemia es mucho más intensa. En la verruga peruana apreciamos una fase final de esclerosis ganglionar, cuando la enfermedad ha curado. Intuimos que en las aplasias se podría encontrar este estadio en los pacientes que han salido de la aplasia medular; pacientes que no hemos tenido la oportunidad de estudiar.

CONCLUSIONES

1. Hemos presentado el estudio de 30 casos de anemia aplásica, entre el año de 1954 y primer semestre de 1963, de los archivados por el Departamento de Patología del Hospital Dos de Mayo.
2. De los 30 casos, 25 correspondieron a médula ósea hipocelular y 5 a médula ósea hipercelular. Los 30 demostraran pancitopenia periférica.
3. Diecinueve casos estuvieron en la segunda década de la vida.
4. Llamamos la atención a la presencia de reflejos osteotendinosos, que estuvieron hiperactivos en 13 casos.

5. Describimos los hallazgos macroscópicos y microscópicos en 15 necropsias realizadas.
6. En todos los casos en que se investigó presencia de hierro en médula ósea, el resultado siempre fue negativo.
7. Creemos que la hiperplasticidad medular sólo representa un estadio evolutivo de la anemia aplástica. Explicamos el mecanismo de esta transición.
8. Presentamos el substracto anatomopatológico del componente hemolítico en las anemias aplásticas.
9. Describimos hechos histopatológicos, que los relacionamos con factores de hipersensibilidad.

B I B L I O G R A F I A

1. Adams, E.B.: Aplastic anemia review of twenty seven cases. *Lancet*. 1: 657, 1951.
2. Altman, K.L. and Miller, G.D.: Disturbance of tryptophane metabolism in congenital hipoplastic, anemia, *Nature*. London. 172: 868, 1953.
3. Arrighi, F.E. HSU, T.C. and Bersagel, D.E.: Chromosome damage in murine and human cells following cytoxin therapy. *Texas Reports on Biology and Medicine*. 20: 545, 1962.
4. Baldridge, C.W.: Macrocytic anemia with aplastic features following the application of synthetic organic hair dye. *A. J. M. Sc.* 189: 759, 1935.
5. Bayrd, E.D. and Bernatz, P.E.: Benign thymoma and agnesis of erythrocytes. *J.A.M.A.* 163: 723, 1957.
6. Bellanti, J.A. and Pinkel, D.: Idiopathic Aplastic anemia treated with methyltestosterone and fresh platelets. *J.A.M.A.* 178: 71, 1961.
7. Bendel, W.L. Jr. and Race, G.J.: Acute disseminated candidiasis in aplastic anemia. *Arch. Int. Med.* 108: 916, 1961.
8. Bershof, E. and Oxman, A.C.: Agranulocytosis following use of phenylbutazone. Report o case. *J.A.M.A.* 151: 557, 1953.
9. Bhaskaran, et al.: Compazine fatal bone marrow aplasia. *Clin-Alert.*: 1963.
10. Black, M. Jacobson, L.O. and Bethard, W.F.: Preleukemic acute human leukemia. *J.A.M.A.* 152: 1018, 1953.
11. Bloom, N. Lynch, J.P. and Brick, H.: Mesantoin poisoning with aplastic anemia and recovery. *J.A.M.A.* 138: 498, 1948.
12. Blumer, F.: Aplastic anemia associated with lymphoid hyperplasia of the bone marrow. *Bull. Johns. Hopkins. Hosp.* 16: 127, 1905.
13. Brunton, L. and Shapiro, L.: Chloramphenicol and aplastic anemia. Report of four cases. *Canad. Med. Ass. J.* 86: 863, 1962.
14. Burrell, C.D.: Fatal marrow aplasia after treatment with carbimazole. *Brit. Med. J.* 1: 1456, 1956.
15. Carfagno, S.C. and Magee, J.T.: Granulocytopenia due to Chlorpromazine. A report of eleven cases. *Am. J.M. Sci.* 241: 44, 1961.
16. Carnicelli, T.J. and Tedeschi, G.G.: Fatal acute pancytopenia following tridione treatment. *New. Engl. J. Med.* 238: 314, 1948.

17. Carlson, G.W.: Aplastic anemia following exposure to products of the sulfite pulp industry. A report of one case. *Ann. Int. Med.* 24: 278, 1946.
18. Castillo de Bonnevaux, S. Schiaffino, A. Fonseca, D. Cleaves, F. Bidegain, S.: Crisis aplásicas en el curso de una anemia hemolítica constitucional. *Arch. Pediat. Urug.* 33: 73, 1962.
19. Conen, P.E. and Lansky, G.S.: Chromosome damage during nitrogen mustard therapy. A case report. *Brit. Med. J.* 5259: 1055, 1961.
20. Cowdell, H. Phizackerley, P.J.R. and Pyke, D.A.: Constitucional anemia (Fanconi's syndrome) and leukemia in two brothers. *Blood*, 10: 788, 1955.
21. Crawford, M.A.: Aplastic anemia due to trinitrotoluene intoxicación. *Brit. Med. J.* 1: 430, 1954.
22. Croke, A.R. and Berry, J.W.: Agranulocytosis occurring during methimazole (Tapazole) therapy. Report of a case. *J.A.M.A.* 148: 45, 1952.
23. Custer, R.P.: Aplastic anemia in soldiers treated with atabrine. *Am. J.M.Sc.* 212: 211, 1946.
24. Dameshek, W.: Moderator. Panels in therapy. *Blood*. 12: 193, 1957.
25. Dameshek, W.: Chloramphenicol. A new warning. *J.A.M.A.* 174: 1853, 1960.
26. Davies, R.R. Fisch, C. and Fischer, E.P.: Pancytopenia due to mesantoin. *New. Engl. J. Med.* 242: 863, 1950.
27. Dilworth, E.E. Mays, and Shreveport, L.A.: Clinical and hematologic aplastic anemia with hypercellular marrow in pregnancy. *Am. J. Obst. & Gynec.* 54: 529, 1947.
28. Donnelly, M.: A case of primary red-cell aplasia. *Brit. Med. J.* 1: 438, 1953.
29. Eiseman, G. and Dameshek, W.: Splenectomy for "Pure red-cell" hypoplastic Arre-generative Anemia associated with autoimmune hemolytic disease. Report of a case. *New. Engl. J. Med.* 251: 1044, 1954.
30. Ehrlich, P.: Ueber einen fall von anämie mit bemerkungen über regenerative veränderungen des knochenmarks. *Chorite. Ann.* 13: 300, 1888.
31. Estren, S. and Dameshek, W.: Familial hypoplastic anemia of childhood. Report of eight cases in two families with beneficial effect of splenectomy in one case. *Am. J. Dis. Child.* 73: 671, 1947.
32. Evans, T.S. De Luca, U.A. and Waters, L.L.: Association of military tuberculosis of the bone marrow and pancytopenia. *Ann. Int. Med.* 37: 1044, 1952.
33. Fisher, E.R. and Beyer, F.D. Jr.: Thymoma and hemopoietic insufficiency. *Arch. Int. Med.* 103: 95, 1959.
34. Foot & Thomson: *Clin-Alert*: 91, 1963.
35. Fountain, J.R. and Dales, M.: Pure red-cell aplasia successfully treated with cobalt. *Lancet.* 1: 541, 1953.
36. Fountain, J.R.: Blood changes associated with disseminated tuberculosis. *Brit. Med. J.* 1: 76, 1954.
37. Foy, H. Kondi, A. Mag Dougall, L.: Pure red cell aplasia in marasmus and kwashiorkor treated with riboflavine. *Brit. Med. J.* 5230: 937, 1961.
38. Gaisford, W.: Fatality after Oxyphenbutazone in still's disease. *Brit. Med. J.* 2: 1517, 1962.
39. Garriga, S. and Crosby, W.H.: The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. *Blood*. 14: 1008, 1959.
40. Ginsburg, S.M.: Acute erythroid aplasia (Erythroblastopenia) and vascular purpura in an otherwise hematologically normal child. *Ann. Int. Med.* 55: 318, 1961.

41. Gorini, P.; Colombi, R. and Pecorari, D.: Studies on the genesis of the macrocytosis in the hypoplastic anemia due to chronic benzene poisoning. *Lavoro. Umano.* 11: 121, 1959.
42. Goodman, H.L.: Agranulocytosis associated with tofranil. *Ann. Int. Med.* 55: 321, 1961.
43. Gurney, C.W.; Pierce, M.I.; Schrier, S.E.; Carson, P.E.; Jacobson, L.O.: The stimulatory effect of "anemic plasma" in congenital hypoplastic anemia. *J. Lab. & Clin. Med.* 50: 821, 1957.
44. Gussoff, B.D.; Lee, S.L. and Lichtman, H.C.: Erythropoietic changes during therapy with chloramphenicol. *Arch. Int. Med.* 109: 104, 1962.
45. Hargraves, M.M. and Mills, S.: Aplastic anemia associated with administration of chloramphenicol. *J.A.M.A.* 149: 1293, 1952.
46. Harrison, F.F.; Johnson, R.D. and Ayer, D.: Fatal aplastic anemia following use of tridione and hydantoin. *J.A.M.A.* 132: 11, 1956.
47. Havard, C.W.H. and Scott, R.B.: Refractory anemia. A disease or a syndrome. *Lancet.* 1: 461, 1963.
48. Haviland, J.W.: Advances in antibiotic therapy. *Ann. Int. Med.* 39: 307, 1953.
49. Hawkins, L.A. and Lederer, H.: Fatal aplastic anemia after chloramphenicol treatment. *Brit. Med. J.* 3: 423, 1952.
50. Heaton, D.L.; Crosby, W.H. and Cohen, A.: Splenectomy in the treatment of hypoplasia of the bone marrow with a report of the twelve cases. *Ann. Surg.* 146: 637, 1957.
51. Hobson, Q.J.G.: Aplastic anemia due to treatment with potassium perchlorate. *Brit. Med. J.* 5236: 1368, 1961.
52. Isaacson, M.; Gold, J.A. and Ginsberg, V.: Fatal aplastic anemia after therapy with nuvarone. *J.A.M.A.* 160: 1311, 1956.
53. Israels, M.C.G.: Idiopathic aplastic anemia. Incidence and Management. *Lancet.* 1: 63, 1961.
54. Izak, G.; Galewsky-Stein, K.; Menczel, J. and Groent, J.J.: Influence of salicylate administration on iron metabolism. *Blood.* 19: 601, 1962.
55. Jiji, R.M.; Gongorosa, M.S. and F. de la Mancorra: Chloramphenicol and its sulfamoly analogue. *Arch. Int. Med.* 111: 70, 1963.
56. Johnson, D.L.: Hypoplastic anemia following chronic exposure to kerosene. *J. Amer. Med. Wom. Ass.* 10: 421, 1955.
57. Johnson, F.D. and Korst, D.R.: Pancytopenia associated with sulfamethoxy pyridazine administration. *J.A.M.A.* 175: 967, 1961.
58. Johnson, R.S. and Moore, W.G.: Fatal aplastic anemia after treatment of thyrotoxicosis with potassium perchlorate. *Brit. Med. J.* 5236: 1369, 1961.
59. Josse, J.W. and Zacks, S.I.: Thyrona and pancytopenia. Report of a case and review of the literature. *New. Engl. J. Med.* 259: 113, 1958.
60. Kennedy, B.J. and Nathanson: Effects of intensive sex steroid hormone therapy in advanced breast cancer. *J.A.M.A.* 152: 1135, 1953.
61. Kho, L.G. and Dangs, O.: Erythroblastopenia (Pure red-cell) in childhood in Djakarta. *Blood.* 19: 168, 1962.
62. Koszewski, B.J.; Emerick, C.W. and Dicus, D.R.: Studies of phagocytic activity of lymphocytes III. Phagocytosis of intravenous india ink human subjects. *Blood.* 12: 559, 1957.
63. Krakoff, I.H.; Karnofsky, D.A. and Burchenal, J.H.: Effects of large doses of chloramphenicol on human subjects. *New Engl. J. Med.* 253: 7, 1955.

64. Kreans, J.R.; Asper, S.P. Jr.; Rienhoff, W.F.: Fatal aplastic anemia following use of potassium perchlorate in thyrotoxicosis. *J.A.M.A.* 181: 162, 1962.
65. Kuratowska, Z.; Lewartowski, B. and Michalake: Studies on the production of erythropoietin by isolated perfused organs. *Blood.* 18: 527, 1961.
66. Kyser, F.A.; Danforth, D.N.; Evanston, Ph.D.: Reversible refractory anemia in pregnancy. *J.A.M.A.* 174: 485, 1960
67. Lange, R.D.; Macarthy, J.M. and Gallagher, N.I.: Plasma and urinary erythropoietin in bone marrow failure. *Arch. Int. Med.* 108: 850, 1961.
68. Lange, R.D.; Wright, S.W.; Tomonaga, M.; Kurasaki, H.; Matsuoke, S. and Matsunaga, H.: Refractory aneia occurring in survivors of the atomic bombing in Nagasaki, Japan. *Blood.* 10: 312, 1955.
69. Larrain, C.; Vargas, Zúñiga, C.: La esplenectomía en las anemias aplásticas e hipoplásticas. *Rev. Med. Chile* 88: 444, 1960.
70. Lassen, H.C.A.; Henrikson, E.; Neukirch, F. and Kristensen, H.S.: Treatment of tetanus severe bone marrow depression after prolonged nitrous oxide anaesthesia. *Lancet.* 270: 527, 1956.
71. Lennhoff, H.J. Jr.: Androgen therapy for refractory anemia. Report of a case associated with thymoma. *Ann. Inst. Med.* 53: 1059, 1960.
72. Lennard-Jones, J.E.; Heese, H. de V. and Ven, R.J.: Aplastic anemia during pregnancy. A case report. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 65: 92, 1958.
73. Levine, B. and Roseberg, D.V.: Aplastic anemia during the treatment of hyperthyroidism with tapazole. *Ann. Int. Med.* 41: 843, 1954.
74. Leonard, J.C.: Toxic effects of phenylbutazone with special reference to disorders of the blood. *Brit. Med. J.* 1: 1311, 1953.
75. Liebow, A.A.; Warren, S. and Decoursey: Pathology of atomic bomb casualties. *Am. J. Path.* 25: 853, 1949.
76. Linsk, J.A. and Murray, C.K.: Erythrocyte aplasia and hypogammaglobulinemia. Response to steroids in a young adult. *Ann. Int. Med.* 55: 831, 1961.
77. Linnman, J.W. and Bethell, F.: The effects of irradiation on the plasma erythropoietic stimulating factor. *Blood.* 12: 123, 1957.
78. Luzato, A.M.: Sull anemia grave mengiloblastica senza reporto ematológica corrispondente (anemia pseudoaplastica) *Riv. Ve.* 47: 193, 1907.
79. Mc. Curdy, P.R.: Plasma concentration of chloramphenicol and bone marrow suppression. *Blood.* 21: 363, 1963.
80. Mc. Elfresh, A. & Huang, N.: Bone marrow depression resulting from the administration of methicillin. *New Engl. J.M.* 266: 246, 1962.
81. Mc. Iver, J.E. and Parker, W.E.J.: The aplastic crisis in sickle-cell anemia. *Lancet.* 1: 1086, 1961.
82. Mc. Farland, W.; Granville, N.; Schwartz, R.; Oliner, N.; Misra, D.K. and Dameskek, W.: Therapy of hypoplastic anemia with bone marrow transplantation. *Arch. Inter. Med.* 108: 23, 1961.
83. Mackay, R.P. and Gottstrin, W.: Aplastic anemia and agranulocytosis following tri-dione. A fatal case. *J.A.M.A.* 132: 13, 1946.
84. Mallory, B.; Gall, E.A. and Brickeley, W.J.: Benzene poisoning bone marrow. *J. Indust. Hyg. & toxicol.* 21: 355, 1939.
85. Manganoro, F.J.: Aplastic anemia preceding acute myeloblastic leukemia. *J.A.M.A.* 173: 1559, 1960.

86. Martínez, D.J.; Clavijo, J. de Martínez, N.R.: Insuficiencia hemocitopoyética. Anemia aplástica. *Sem. Med.* 119: 1301, 1961.
87. Marshall, R.A.: A review of lesions in the optic fundus in various diseases of the blood. *Blood.* 14: 882, 1959.
88. Marriott, H.J.L. and Peters, H.P.: Blood dyscrasias secondary to gold. With a case of hypoplastic anemia cured by splenectomy. *Ann. Int. Med.* 24: 278, 1946.
89. Matras, A. and Priesel, A.: Über einige gewächse des thymus. *Beitr. path. anat.* 80: 270, 1928.
90. Matoth, Y.; Elian, E.; Nelken, D. and Nevo, A.C.: Specificity of lytic factors for erythrocytes, leukocytes and platelets in a case of pancytopenia. *Blood.* 11: 735, 1956.
91. Meacham, G.C. and Weisberger, A.S.: Early atypical manifestations of leukemia. *Ann. Int. Med.* 41: 780, 1954.
92. Meinke, H.A. and Grafts, R.C.: Further observations on the effect of cortisone and thyroxin on the blood picture of hypophysectomized rats. *Blood.* 12, 11, 1957.
93. Mohler, D.N. and Leggell, S.S.: Aplastic anemia an analysis of fifty cases. *Ann. Int. Med.* 49: 326, 1958.
94. Moreno, M. and Robins: Aplastic anemia secondary to anticonvulsants. *Am. J. Dis. Chil.* 104: 614, 1962.
95. Movitt, E.R.; Mangum, J.F. and Portei, W.R.: Idiopathic true bone marrow failure. *Am. J. Med.* 34: 500, 1963.
96. Nelson, M.G.: Purpura and pancytopenia complicating arsenotherapy. *Brit. Med. J.* 1: 300, 1952.
97. Osgood, E.E.: Drug induced hypoplastic anemias and related syndromes. *Ann. Int. Med.* 39: 1173, 1953.
98. Page, O.E.; Hare, R.L.; Stephens, J.W. and Holcomb, M.: Toxicity of carbutamide. Report of a fatal case of bone marrow depression and anuria. *New. Engl. J.M.* 256: 74, 1957.
99. Parer, L.G.: Blood and marrow concentration of atebriane and its role in aplastic anemia. *J. Lab. & Clin. Med.* 33: 827, 1948.
100. Parmer, L.G. and Sawitsky, A.: Fatal aplastic anemia following quinacrine therapy in chronic discoid lupus erythematosus. *J.A.M.A.* 153: 1172, 1953.
101. Paton, M.D.; Riddell, M.J.; Strong, J.A.: Aplastic anemia following mepacrina treatment of lupus erythematosus. *Lancet.* 1: 281, 1955.
102. Penington, D.G.: The role of the erythropoietic hormone in anemia. *Lancet.* 1: 301, 1961.
103. Poate, H.R.G.: Death from aplastic anemia following methyl thiouracil therapy. *Med. J. Aust.* 2: 208, 1957.
104. Rich, M.L.; Ritterhoff, R.J. and Hoffman, R.J.: A fatal case of aplastic following chloramphenicol therapy. *Ann. Int. Med.* 33: 1459, 1950.
105. Rigdon, R.H.; Crass, G. and Martin, N.: Anemia produced by chloramphenicol in the duck. *J.A.M.A.* 58: 85, 1954.
106. Rhoads, C.P. and Barker, N.H.: Refractory anemia. Analysis of one hundred cases. *J.A.M.A.* 110: 794, 1938.
107. Rheingold, J.J. and Spurling, C.L.: Chloramphenicol and aplastic anemia. *J.A.M.A.* 149: 1301, 1952.
108. Richardson, J.S.; Sarkany, I. and Campbell, C.D.: Fatal case of marrow aplasia after treatment with carbimazole. The effect of A.C.T.H. *Brit. Med. J.* 1: 364, 1954.

109. Robins, M.M.: Aplastic anemia secondary to anticonvulsante. *Am. J. Dis. Chil.* 104: 614, 1962.
110. Robson, H.N. and Duthie, J.J.R.: Further observations on capillary resistance and adrenocortical activity. *Brit. Med. J.* 2: 994, 1952.
111. Socks, M.S.; Bradford, G.T. and Spurling, C.L.: Aplastic anemia complicating streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *J.A.M.A.* 147: 308, 1951.
112. Saidi, P.; Wallerstein, R.O. and Aggeler, P.M.: Effects of chloramphenicol on erythropoiesis. *J. Lab. & Clin. Med.* 57: 247, 1961.
113. Sakol, M.J.: Red cell aplasia. Report of a case and review of the literature. *Arch. Int. Med.* 94: 481, 1954.
114. Scott, R.B.; Motthias, J.Q.; Constandoulakis, M., Koine Lucas, P.F.; Whiteside, J.D.: Hypoplastic anemia treated by transfusion of foetal haemopoietic cells. *Brit. Med. J.* 5264: 1385, 1961.
115. Scott, J.L.; Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.: Acquired aplastic anemia. An analysis of thirty-nine cases and review of the pertinent literature. *Medicine.* 38: 119, 1959.
116. Schiaffino, A.; Lombardero, M.; Temesio, N.: Anemia oplástica familiar tipo fanconi. *Arch. Pediat. Urug.* 32: 450, 1961.
117. Schoolman, H.M. and Ischwartz, S.O.: Aplastic anemia secondary to intravenous therapy with radiogold. Report a case. *J.A.M.A.* 160: 461, 1956.
118. Sengupta, P.C.; Chatterjea, J.B.; Mokherjee, A.M.; Chatterji.: Histopathological study of the spleen and the liver in aplastic anemia. *J. India. M.A.* 35: 435, 1960.
119. Shahidi, N.T. and Diamond, L.K.: Testosterone induced remission in aplastic anemia. *J. Dis. Child.* 98: 293, 1959.
120. Shahidi, N.T. and Diamond, L.K.: Testosterone induced remission in aplastic anemia of both acquired and congenital types. *New. Engl. J. Med.* 264: 953, 1961.
121. Shahidi, N.T.; Geraldps; Diamond, L.K.: Alkali-resistant hemoglobin in aplastic anemia of both acquired and congenital types. *New. Engl. J. Med.* 266: 117, 1962.
122. Silverman, J. and Worthen, J.F.: Agranulocytosis in a patient treatment with mercurial diuretics. *J.A.M.A.* 148: 200, 1952.
123. Simpson, T.W.; Wilson, E.B. and Zimmerman, S.L.: Fatal aplastic anemia occurring during anticonvulsant therapy. Probable idiosyncrasy to phenurone. *Ann. Int. Med.* 32: 1224, 1950.
124. Smiley, R.K.; Cartwright, G.E. and Wintrobe, M.: Fatal aplastic anemia, following chloramphenicol administration. *J.A.M.A.* 149: 914, 1952.
125. Smith, C.H.: Chronic congenital arregenerative anemia (pure red-cell) associated with isoimmunization by the blood group factor A. *Blood.* 4: 697, 1949.
126. Snively, G.G.; Hottersley, P.G. and Nolan, L.E.: Aplastic anemia following corticotropin therapy. *J.A.M.A.* 152: 1223, 1953.
127. Shurland, L.G. & Waisberger, A.S.: Hematologic toxicity of chloramphenicol, analogue. *Am. J. Med. Sci.* 244: 16, 1962.
128. Steinberger, B.; Diezt, A.A.; Atamer, M.A.: Hematopoietic regulators in serum albumin. *Artch. of Path.* 67: 496, 1959.
129. Steinberg, B.: Hematopoietic effects of serum albumin. *Arch of Path.* 67: 489, 1959.
130. Stifel, J.L. and Burnheimer, J.C.: Agronulocytosis following administration of phenylbutazone. Report a case. *J.A.M.A.* 151: 55, 1953
131. Straus, B.: Aplastic anemia following exposure to carbon tetrachloride. *J.A.M.A.* 155: 737, 1954.

132. Sturgeon, P.: Fatal aplastic anemia in children following chloramphenicol therapy. *J.A.M.A.* 149: 918, 1952
133. Thomas, E.D.: The treatment of refractory anemia with cobalt. *Ann. Int. Med.* 44: 412, 1956.
134. Thompson, H.E.: A case of hypoplastic anemia with secondary thrombocytopenic, purpura following the use of chloramphenicol, *Ann. Int. Med.* 39: 1124, 1953.
135. Tylowitz, R. and Dingemans, E.: Effect of large doses of estrogens on the blood picture of dogs. *Endocrinology.* 29: 817, 1941.
136. Underwood, L.C.: Fatal bone marrow depression after treatment with acetazolamide (Diamox) *J.A.M.A.* 161: 1477, 1956.
137. Urteaga, O.B.; Dieguez, J.; Zavaleta, A.; Zubieta, P.: Tratamiento de las leucemias con Ankilaminas. *Arch. Peruanos Patolog. Clin.* 1: 383, 1947.
138. Urteaga, O.B.: Histopatogenia de la anemia en la Verruga Peruana. *Arch. Peruanos Patolog. Clin.* 2: 355, 1948.
139. Vandyke, D.C.; Layrisse, M.; Lawrence, J.H.; Garcia, J.F. and Pollycove, M.: Relation between severity of anemia and erythropoietin titer in human beings. *Blood.* 18: 187, 1961.
140. Velarde, H.R.; Cedrón, G.: Anemia aplástica con médula ósea hiperplástica *Rev. Peruana de Pediatría* 17: 13, 1958.
141. Venning, G.R.: Aplastic anemia due to phenylbutazone. *Brit. Med. J.* 2: 146, 1957.
142. Vilter, R.W.; Jarrod, T.; Will, J.J.; Mueller, J.F.; Friedman, B.I. and Hawkins: Refractory anemia with hyperplastic bone marrow. *Blood.* 15: 1, 1960.
143. Volini, I.F.; Greenspon, I.; Erlich, L.; Gonner, J.A.; Felsenfeld, O. and Schwartz, S.D.: Hemopoietic changes during administration of chloramphenicol. *J.A.M.A.* 142: 1333, 1950.
144. Vollmer, E.P. and Gordon, A.S.: Effect of sex and gonadotropic hormone upon the blood picture of the rat. *Endocrinology.* 29: 828, 1941.
145. Wagner, H.P. and Smith, N.J.: A study of detoxification mechanisms in children with aplastic anemia. *Blood.* 19: 676, 1962.
146. Weil, P.G.: Drug induced blood dyscrasias. *Canad. Med. Ass. J.* 87: 685, 1962.
147. Wellner, R.W. and Metcalfe, J.: Fatal pancytopenia following the use of mesantoin. *New. Engl. J. Med.* 241: 17, 1949.
148. Winkert, J.; Gordon, A.S.; Medici, P.T. and Piliero, S.J.: Erythropoietic stimulating activity of urine from anemic human subjects. *Pro. Soc. Exper. Biol. & Med.* 97: 191, 1958.
149. Wilson, L.E.; Harris, M.S.; Henstell, H.H.; Witherbee, O.O. and Kahn, J.: Aplastic anemia following prolonged administration of chloramphenicol. *J.A.M.A.* 149: 231, 1952.
150. Witts, L.J.: Effect of toxic substances on blood forming organs with special reference to therapeutic drugs. *Brit. Med. J.* 2: 211, 1936.
151. White, L.L.R.: Fatal marrow aplasia during chlorpropamide therapy. *Brit. Med. J.* 1: 691, 1962.
152. Wolman, B.: Fatal aplastic anemia after chloramphenicol. *Brit. Med. J.* 3: 426, 1952.
153. Womack, C.R. and Reiner, Ch.B.: Fatal aplastic anemia due to streptomycin. Case report and brief review of pertinent literature. *Ann. Int. Med.* 34: 759, 1951.
154. Yuan, S.T. and Levin, W.C.: Chronic erythrocytic hypoplasia in adults. Review of literature and report of a case. *Am. J. Med.* 22: 322, 1957.
155. Blood dyscrasias associated with promazine hydrochloride therapy. Council on drugs. *J.A.M.A.* 165: 685, 1957.