

# Las crisis aplásticas en la anemia a hematíes falciformes

Por los Dres.:

E. DE LA TORRE, J. ORTEGA, W. TORRES

Con la ayuda técnica de

E. ARTIGA, A. CRUZ Y L. BELLO(\*)

Tres tipos de crisis fundamentalmente se conocen en la anemia a hematíes falciformes (A.H.F.): la clínica o dolorosa, la aplástica y la hiperhemolítica,<sup>1</sup> a las que se ha añadido la secuestación.<sup>2</sup> Tanto en las crisis aplásticas, en la hiperhemolítica y secuestación masiva hay una caída más o menos marcada de la cifra de hematíes y hemoglobina, no obstante eso, cuando estos pacientes presentan una agudización de su anemia crónica, se suele aún hablar de "crisis de desglobulización", cuando es lo cierto que las crisis hiperhemolíticas son raras,<sup>1</sup> no habiendo sido demostrada en ningún caso en una serie de 166 pacientes.

En 1948 Owen,<sup>4</sup> estableció el carácter aplástico de las crisis en la microesferocitosis y dos años después Singer<sup>5</sup> hizo la misma observación en la AHF, posteriormente otros autores han publicado trabajos haciendo referencia a las mencionadas crisis.<sup>3, 6, 7, y 8</sup>

Es nuestro propósito reportar y hacer algunas observaciones sobre 10 casos de crisis aplásticas observados a partir de Enero de 1963 en el Departamento de Hematología del Hospital William Soler.

(\*) Departamento de Hematología, Hospital William Soler. San Francisco y Perla Altahabana.

## MATERIAL CLÍNICO Y MÉTODOS:

Los 10 casos han estado todos ingresados en el Servicio de Hematología del Hospital y han sido atendidos por alguno o algunos de nosotros. El diagnóstico de A.H.F. ha quedado perfectamente establecido por el cuadro clínico, demostración de la drepanocitosis entre porta y cubre y hemoglobina por electroforesis. Dos casos fueron transfundidos antes de que se pudiera obtener sangre para la electroforesis, en ambos casos no hay duda en cuanto al diagnóstico, por el cuadro clínico, la positividad de la prueba de drepanocitosis y evolución ulterior de los casos (en uno de ellos la hemoglobina por electroforesis realizada recientemente mostró la corrida típica SS), en ambos casos, desde luego, la electroforesis realizada en los padres de los pacientes fue del tipo SA. Todos los casos han sido seguidos posteriormente por consulta externa a excepción de uno, que al momento de escribir el trabajo aún se encuentra ingresado.

La electroforesis de hemoglobina se realizó en papel de filtro, en buffer de barbital de fuerza iónica 0.075 y pH 8.6. El fenómeno de la drepanocitosis se verificó entre porta y cubre sellado con parafina y leído a las 24 horas. El con-

teo de reticulocitos se realizó en 500 células en preparaciones coloreadas con azul brillante cresil. La aspiración medular se realizó de la tibia en los menores de un año y del esternón en los mayores de un año.

CASO 1. R.Z.D. H.C. 30,027. Edad: uno y medio año. Sexo: Masc. Raza: Mest.

Paciente ya con varios ingresos anteriores por AHF, ingresa en esta ocasión por presentar fiebre, anorexia y toma del estado general.

Al momento de su ingreso se le constata temperatura de 37.6° C., adinamia, palidez cutáneo-mucosa, discreto edema en las extremidades inferiores, pequeñas adenopatías cervicales. Soplo sistólico grado 2/6 audible en toda el área precordial. El hígado rebasaba 4 cms., el reborde costal y el bazo rebasaba 5 centímetros.

Se le transfunde sangre y al día siguiente la hemoglobina es de 7.3 grs. y el conteo de reticulocitos de 16.6%. El

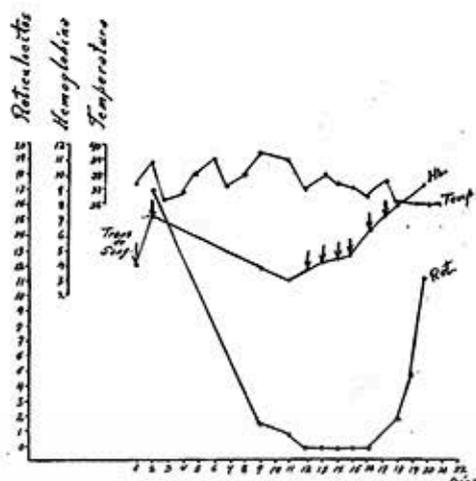


FIG. 1. CASO 1. R. Z. D. - H. C. 30027.

estado general mejora aunque persiste febril durante los seis primeros días después de su ingreso; la temperatura cae durante tres días y nueve días después de su ingreso de nuevo es de 39.6° C. el conteo de reticulocitos cae a 1.6%. (Figura 1) y la hemoglobina dos días

#### CUADRO #1 - MEDULOGRAMA EN CRISIS APLÁSTICA

CASO	% Serie Roja		% de Proeritoblastos y eritoblastos basof.		Relación de Series granulopoy/critropoy.		% de Células PLASMÁTICAS		Dist. Term. Megacari. poytico	Presencia de Proeritoblastos gigantes
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después		
1	0.75%	—	0.5%	—	62/1	—	0.5%	—	NORMAL	NO
2	3.2%	—	1.2%	—	27.3/1	—	5%	—	NORMAL	NO
3*	—	27.8%	—	21%	—	2.5/1	—	0.8%	—	—
4	1.6%	—	0.6%	—	49/1	—	6.2%	—	NORMAL	SI
5	5%	50%	1.2%	4.2%	18.2/1	1/1.06	1.2%	0%	NORMAL	SI
6**	13.4%	58.2%	5%	1.2%	4/1	1/1.3	1.8%	0%	NORMAL	SI
7	7.6%	72.6%	6.8%	12.2%	9.9/1	1/3.5	1.2%	0.6%	NORMAL	NO
8	0.4%	67.2%	0.4%	4.4%	189.5/4	1/2.7	0.2%	0.4%	NORMAL	NO
9	1%	67.8%	0%	6%	69.4/1	1/2.8	6.8%	0.6%	NORMAL	NO

\* Médulograma se realizó 2 días después de un conteo de Reticulocitos de 0% y 2 días antes de un conteo de 9.4% o sea al salir de la crisis.  
 \*\* El primer médulograma fue realizado 5 días después del conteo de reticulocitos de 0.6%

después es de 2.9 grs. Un médulograma muestra marcada depresión eritropoyética. (Cuadro 1). Es tratado con transfusión de sangre y Eritromicina y 10 días después la hemoglobina subió 7.5 grs. y el conteo de reticulocitos a 4.6%. La eritrosedimentación fue de 25 mms. a la hora y subió a 35 en el momento de la crisis. (Figura 11). El telecardiograma mostró cardiomegalia. El electrocardiograma sugirió sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo. El vectocardiograma fue sospechoso de C.I.V. No hubo evidencia ni clínica, ni de laboratorio de la causa del síndrome febril y crisis aplásica.

CASO 2. P.C.L. H.C. 62,278. Edad: 8 años. Sexo: Masc. Raza: Mest.

Ingresa por fiebre y dolores abdominales y articulares. Le fue diagnóstica-

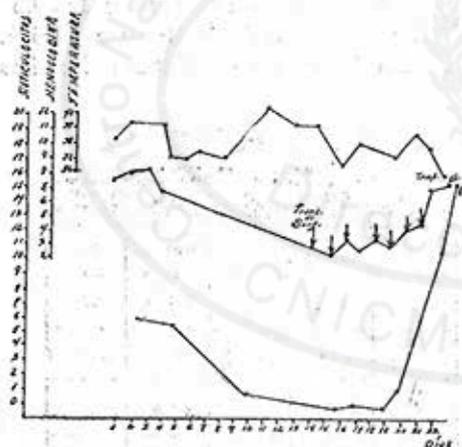


FIG. 2. CASO 2. P. C. L. - H. C. 62278.

da A.H.F. a la edad de nueve meses, desde entonces ha estado ingresado y transfundido en múltiples ocasiones. Presentaba al ingreso palidez cutáneo-mucosa, tinte icterico de las escleróticas, hígado que rebasaba 2 cms. y bazo no palpable. Al momento de su ingreso presentó fiebre que desapareció unos

días después, la cifra de hemoglobina era de 7.5 grs. y el conteo de reticulocitos cayó a 0% y la hemoglobina a 2.5 grs. (Figura 2).

Se transfundió sangre en 7 ocasiones. Se realizó médulograma que mostró marcada depresión del sistema eritropoyético y aumento del porcentaje de células plasmáticas. (Cuadro 1). La eritrosedimentación ascendió a 70 mms. a la hora. (Figura 11) la bilirrubina total fue de 1.72 mgrs. y la directa de 0.98 mgrs.

El telecardiograma mostró cardiomegalia y el electrocardiograma sugirió crecimiento ventricular izquierdo. Al alta tenía hemoglobina de 6.8 grs. y conteo de reticulocitos de 15.8%. No hubo evidencia de qué llevó este paciente a la crisis aplásica, pues inclusive la fiebre constatada al ingreso había desaparecido y el niño lucía mejor cuando de nuevo reapareció la fiebre y se instaló la crisis aplásica.

CASO 3. Y.N.A. H.C. 64,091. Edad: 2 años. Sexo: Fem. Raza: Neg.

La paciente ingresa por infección respiratoria superior y vómitos y diarreas, es tratada en una sala de gastroenteritis y ocho días después al diagnosticársele una AHF con prueba de drepanocitosis positiva y hemoglobina SS, fue trasladada a la Sala de Hematología, donde al ser examinada se encuentra palidez cutáneo-mucosa, subíctero, hígado rebasaba 2 cms. el reborde costal y bazo 1.5 cms. Soplo sistólico grado 2/6 en mesocardio y base. Se le indica tratamiento con Piperazina por parasitismo a Ascaris Lumbricoides. Diecisiete días después de su ingreso, la niña se encuentra febril (40°C.), adinámica, extraordinariamente pálida, con ruido de galope. La niña luce agudamente enferma. La cifra de hemoglobina fue de menos de 1.5 grs. Fue transfundida y digitalizada;

al día siguiente, el conteo de reticulocitos fue de 0%. (Figura 3).

Diez días después la cifra de hemoglobina era de 7.6 grs. y el conteo de reticulocitos de 9.4%. La eritrosedimentación que al ingreso había sido de 20 mms. a la hora, subió a 70 durante la crisis. (Figura 1). Un médulograma realizado 25 días después de su ingreso,

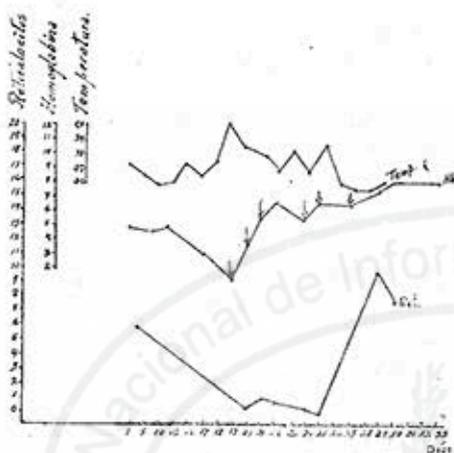


FIG. 3. CASO 3. Y. M. A. - H. C. 64091.

unos 8 días después del comienzo de la crisis aplásica mostró hiperactividad del sistema eritropoyético a predominio casi exclusivo de las formas basófilas y policromatófilas. La bilirrubina total fue de 1.72 mgs. y 0.43 mgs. la directa. El telecardiograma mostró discreta cardiomegalia. El único dato que merece señalarse en cuanto al mecanismo desencadenante de la crisis aplásica es el tratamiento antiparasitario con Piperazina que había sido comenzado 5 días antes de la caída catastrófica de la hemoglobina.

Caso 4. Z.B.S. H.C. 54,099. Edad: 10 años. Sexo: Fem. Raza: Neg.

Se trata de una enferma con historia de AHF que ingresa por dificultad en la marcha con dolor referido a ambos

muslos. Presentaba palidez, ictero, no hepatoesplenomegalia, soplo sistólico grado 1/6 en apex y mesocardio. Rotación externa de ambos muslos con dolor en la articulación coxo-femoral y limitación de movimientos. Fue tratada con analgésicos y venoclisis de Lactato de Na 1/6 M. A los diecisiete días de ingresada la hemoglobina era de 4.9 grs. al ingreso había sido 7.3 grs., el conteo de reticulocitos del día antes fue de 0.2%, 10 días antes había tenido conteo de 11%. (Figura 4).

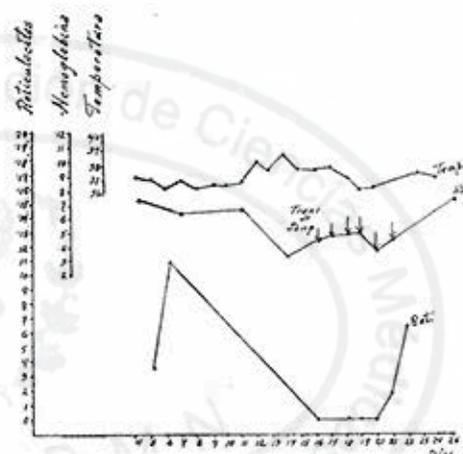


FIG. 4. CASO 4. Z. V. S. - H. C. 54099.

La eritrosedimentación de 5 mms. al ingreso subió a 80 mms. a la hora. (Figura 11). La temperatura osciló entre 37 y 38°C., y en alguna ocasión se elevó a 39°C.

Fue tratada con transfusiones de sangre, Penicilina y Cloranfenicol. El médulograma corroboró la naturaleza aplásica de la crisis. (Cuadro 1). La cifra de reticulocitos subió paulatinamente y una semana después de la crisis era de 6.8%. Ulteriormente alcanzó valores de 19%.

El telecardiograma mostró cardiomegalia y el electrocardiograma sobrecarga del ventrículo izquierdo. La bilirrubina total fue de 2.22 mgs. y la directa de 0.64 mgs. La radiografía de huesos largos mostró epifisiolisis de segundo grado en la cadera derecha. La niña fue trasladada a la Sala de Ortopedia para el tratamiento correspondiente. No encontramos evidencia de lo que llevó a esta paciente a la crisis aplásica.

CASO 5. F.A.C. H.C. 66,162. Edad: 9 años. Sexo: Masc. Raza: Neg.

Este caso fue remitido del Hospital Infeccioso "Las Animas" para estudio de síndrome icterico presumiblemente debido a AHF. Este diagnóstico fue co-

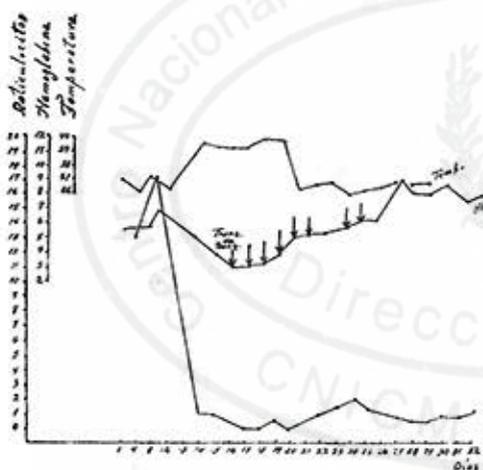


FIG. 5. CASO 5. F. A. C. - H. C. 66162.

rorborado en el servicio. El niño se presentaba pálido, icterico, afebril, con un higado que rebasaba 4 cms. el reborde costal, firme, liso, y que los primeros días de su ingreso fue algo doloroso. El bazo no era palpable. Catorce días después de su ingreso presentó fiebre de 39° C., tos y algunos estertores roncós. La hipertermia se mantuvo du-

rante seis días. La hemoglobina que a su ingreso había sido de 5.6 grs. cayó a 3.9 grs. (Figura 5), y el conteo de reticulocitos cayó de 13% a 1%. Un médulograma mostró marcada depresión del sistema eritropoyético. (Cuadro 1), doce días después un segundo médulograma mostraba hiperactividad del sistema eritropoyético.

La bilirrubina total fue de 4.14 mgs. y la directa de 0.52 mgs. Las pruebas funcionales hepáticas fueron discretamente positivas. La eritrosedimentación de 9 ascendió a 42 mms. a la hora durante la crisis. (Figura 11). El telecardiograma mostró cardiomegalia y el electrocardiograma fue normal. Al alta presentaba cifra de hemoglobina de 7.6 grs. y reticulocitos de 1.8%.

Este paciente mostró al inicio de la crisis un cuadro respiratorio discreto que desapareció en pocos días.

CASO 6. G.P.A. H.C. 24,183. Edad: 7 años. Sexo: Masc. Raza: Mest.

Se trata de un enfermo ya conocido con AHF que desde una semana anterior a su ingreso presentaba dolor en hipocondrio izquierdo, tos y fiebre de 39°C. Al momento de su ingreso se

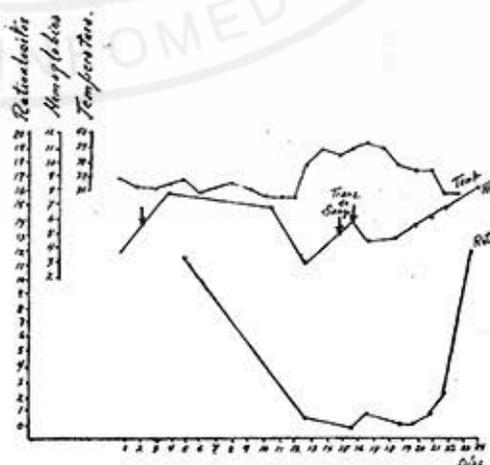


FIG. 6. CASO 6. G. P. A. - H. C. 24183.

presentaba pálido con discreto tinte icterico de las escleróticas, febril.

Algunos estertores húmedos, no soplo cardíaco, el hígado rebasaba 3 cms. el reborde costal y el bazo no era palpable.

Fue tratado con transfusión de sangre, Penicilina y Triple Sulfa.

Mejóro rápidamente desapareciendo la fiebre. Trece días después de su ingreso la temperatura fue de nuevo de 38°C., la cifra de hemoglobina de 3.1 grs. y el conteo de reticulocitos de 0.6%. (Figura 6).

Se mantuvo febril durante 7 días, fue tratado de nuevo con Penicilina (que había sido suspendida) y transfusiones de sangre. Doce días después la hemoglobina era de 8.7 grs., y el conteo de reticulocitos de 11.6%. La eritrosedimentación subió de 18 a 97 mms. a la hora. (Figura 11). Un médulograma realizado cinco días después que se detectó la cifra de 0.6% mostró moderada depresión del sistema eritropoyético y se interpretó como que ya comenzaba a salir de la crisis aplástica, 8 días después un nuevo médulograma mostró hiperactividad del sistema eritropoyético. (Cuadro 1).

La bilirrubina total fue de 0.86 mgs. y la directa de 0.21. El electrocardiograma sugirió crecimiento ventricular izquierdo con sobrecarga diastólica y el telecardiograma mostró cardiomegalia. No hay evidencia de qué fue lo que llevó a este enfermo a la crisis aplástica, el único dato que se recoge es que se encontró la faringe enrojecida en los días de la crisis.

CASO 7. H.V.L.F. H.C. 65,600. Edad: 18 meses. Sexo: Masc. Raza: Mest.

El motivo de ingreso fue marcada palidez cutáneo-mucosa. Un mes anterior a su ingreso, un facultativo le manifestó tenía parasitismo y anemia, desde dos días anteriores a su ingreso el niño es-

taba muy decaído y con marcada anorexia.

Al momento de su ingreso encontramos un paciente extraordinariamente pálido con temperatura de 39°C., distrofia grado 1 y que lucía agudamente enfermo. La punta latía en sexto espacio un cm. por fuera de la línea medio-clavicular, el hígado rebasaba 7 cms. y el bazo también 7 cms. Al ingreso se constató hemoglobina de 2.2 grs. conteo de reticulocitos de 0.8%. (Figura 7), por lo que se hizo el diagnóstico

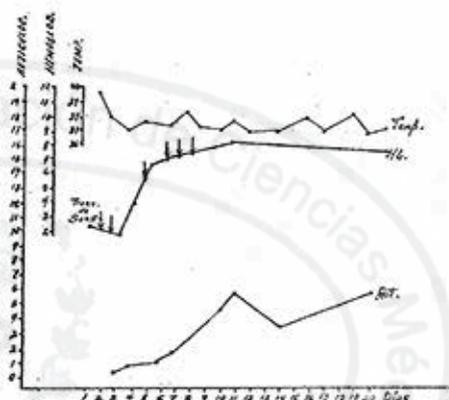


FIG. 7. CASO 7. H. V. L. F. · H. C. 65630.

presuntivo de AHF en crisis aplástica. El médulograma comprobó la depresión eritropoyética. (Cuadro 1). En la gráfica puede seguirse la evolución de la hemoglobina, conteo de reticulocitos y curva febril. Diez días después de su ingreso la hemoglobina fue de 8 grs. y el conteo de reticulocitos de 4.4%. Dieciséis días después de su ingreso el médulograma mostró regresión de la crisis aplástica. No se realizó eritrosedimentación al momento de su ingreso sino un mes después y fue en ese momento de 30 mms. a la hora.

La bilirrubina total fue de 0.62 mgs. y la directa de 0.21 mgs. El telecardiograma mostró ligera cardiomegalia con

predominio ventricular izquierdo. La prueba de drepanocitosis fue intensamente positiva, y como el niño fue transfundido de urgencia a su ingreso no tenía objeto realizar hemoglobina por electroforesis, esta investigación realizada en ambos padres mostró una corrida SA.

Este paciente se mostraba anoréxico y decaído al momento de su ingreso pero al ser examinado no se encontró ninguna evidencia de infección que pudiera jugar papel desencadenante de la crisis aplásica con que se nos presentó por vez primera.

Caso 8. H.R.A. H.C. 78,315. Edad: 15 meses. Sexo: Fem. Raza: Neg.

Esta paciente ingresa con historia de 9 días de fiebre, tos húmeda y astenia. Estuvo ingresada en un Hospital del interior donde encontraron una anemia marcada de 2 grs. motivo por el cual fue transfundida en 2 ocasiones, la niña también presentó un episodio convulsivo. Los padres pidieron alta a petición y la trajeron a este Hospital donde al ser examinada se encontró una paciente pálida, polipneica, con sensorio tomado y luciendo agudamente enferma. Síndrome de condensación en el tercio inferior del pulmón derecho. Taquicardia y soplo grado 1/6 en endo apex.

Hígado y bazo rebasaban 3 cms. el reborde costal. Hipotonía e hiporeflexia. Fue tratada con transfusión de sangre, Terramicina endovenosa e Hidrazida y Estreptomicina. La niña mejoró lenta pero progresivamente. Un mes después de su ingreso el conteo de reticulocitos que había sido de 10.2% cayó a 0%, la cifra de hemoglobina se mantuvo más o menos estacionaria. (Fig. 8).

La eritrosedimentación subió de 24 a 80 mms. a la hora. (Figura 11). Un médulograma realizado en este momento

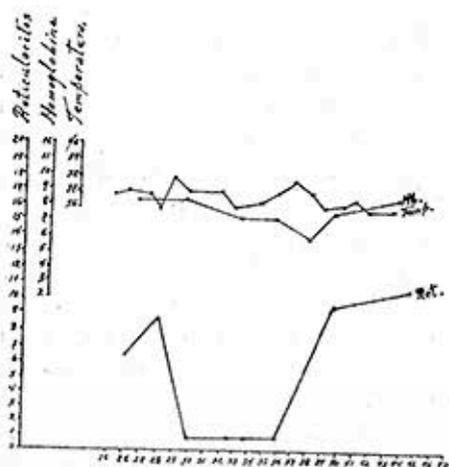


FIG. 8. CASO 8. H. R. A. - H. C. 78315.

mostró marcada depresión del sistema eritropoyético y repetido 20 días después mostró marcada hiperactividad de este sistema. (Cuadro 1). Diez días después de la caída reticulocitaria, éstos se elevaron de nuevo y mantuvieron en cifras de 8%. El fibrinógeno fue de 400 mgs. Como la paciente había sido transfundida, no se realizó en ella hemoglobina por electroforesis(\*) pero la prueba de drepanocitosis fue positiva y la hemoglobina por electroforesis en ambos padres fue SA. El electrocardiograma sugirió crecimiento ventricular izquierdo.

Esta paciente no mostró toma del estado general ni hiperpirexia durante los días de la crisis, el examen físico en esos días mostró una notable mejoría en el síndrome respiratorio y neurológico que había presentado al ingreso y sólo merece añadirse que presentaba un cuadro discreto de infección respiratoria superior con secreción nasal mucopurulenta.

(\*) Pasado un tiempo adecuado se realizó la hemoglobina por electroforesis en la paciente y el resultado como era de esperarse fue hemoglobina SS.

CASO 9. S.C.B. H.C. 13,616. Edad: 5 y medio años. Sexo: Fem. Raza: Neg.

Enferma con historia anterior de AHF ingresa por dolor abdominal y articular. Al examen físico presentaba palidez cutáneo-mucosa, no íctero, hígado rebasaba 2 cms. el reborde costal. Punta de bazo palpable. Temperatura de 38.8°C. Fue tratada con Penicilina y venoclisis de Lactato de Na. 1/6 M.,

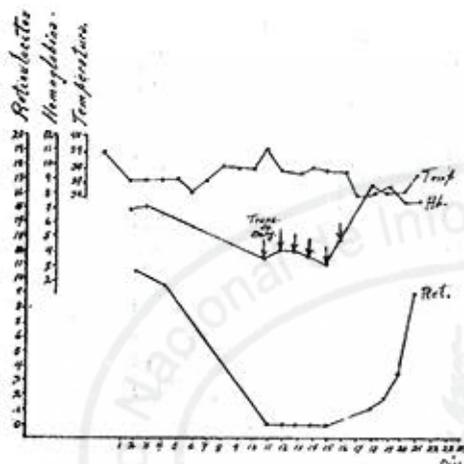


FIG. 9. CASO 9. S. C. B. - H. C. 13616.

mejorando el estado general y desapareciendo los dolores. Hizo febrícula en los días siguientes, pero al 8vo. día la temperatura de nuevo fue de 38°C., 3 días después el conteo de reticulocitos que había sido anteriormente de 9.4% cayó a 0% (fig. 9) y la hemoglobina cayó a 3.7 grs. La eritrosedimentación subió de 38 a 34 mm. a la hora (figura 11). Diez días después la hemoglobina fue de 9.1 grs. y el conteo de reticulocitos de 4%.

El mismo día que el conteo de reticulocitos fue de 0% se realizó médulograma que mostró marcada depresión del sistema eritropoyético con aumento del porcentaje de células plasmáticas (cuadro 1). Se le transfundió sangre en seis ocasiones. El fibrinógeno fue

de 465 mgs. y el telecardiograma mostró cardiomegalia.

Como dato de interés en cuanto al mecanismo desencadenante de la crisis aplásica señalaremos que el mismo día que se le constató el conteo de reticulocitos de 0% se encontraron estertores subcrepitantes en el hemitórax derecho y faringe enrojecida. Los estertores no fueron reportados más y este episodio respiratorio desapareció rápidamente.

CASO 10. M.P.L. H.C. 79,363. Edad: 6 meses. Sexo: Masc. Raza: Mest.

El niño ingresa por marcada palidez cutáneo-mucosa. Había presentado gas-

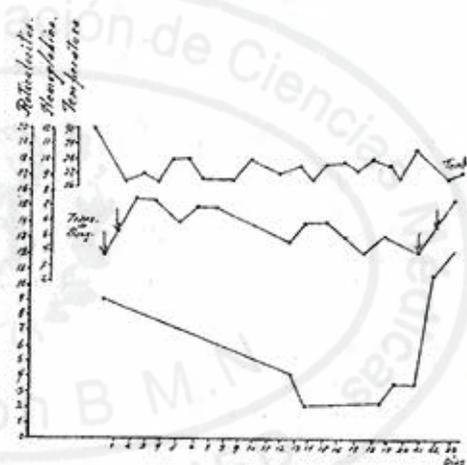


FIG. 10. CASO 10. M. P. Z. - H. C. 79363.

troenteritis en dos ocasiones anteriores. Un mes antes de su ingreso estuvo ingresado en otro Hospital por presentar "síntomas catarrales y abdomen distendido". Desde dos días antes de su ingreso presentaba fiebre y vómitos. Fue prematuro.

Al momento de ser examinado en el servicio presentaba palidez cutáneo-mucosa marcada, fiebre de 39°C. y algunos estertores bronquiales. El hígado rebasaba 3 cms. y el bazo 4 cms. el reborde costal. Fue tratada con Penicilina e hi-

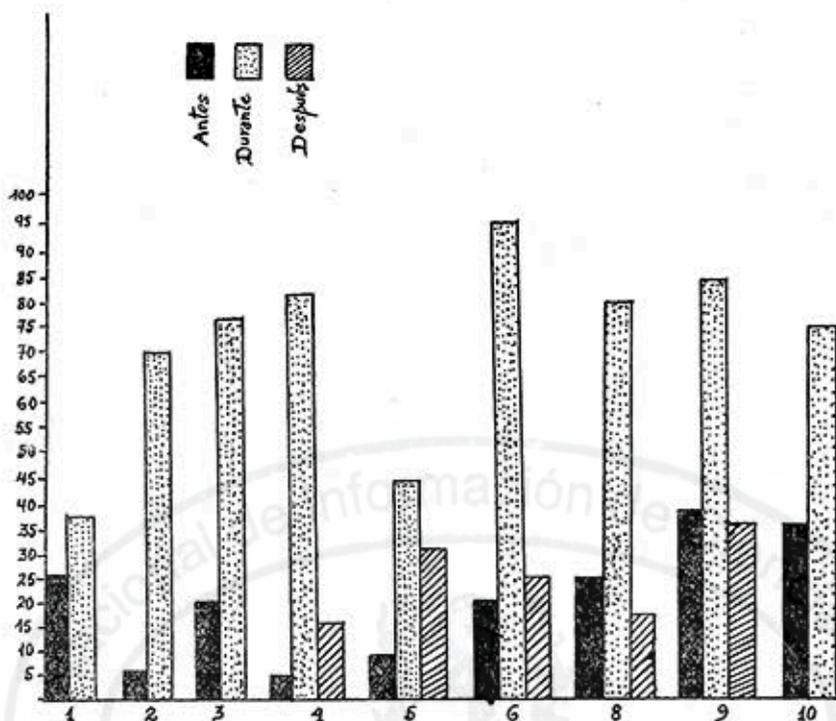


FIG. 11. Eritrosedimentación; antes, durante y después de las "crisis aplásicas".

tratado parenteralmente recibiendo dos transfusiones de sangre en días sucesivos. La fiebre cayó al día siguiente de su ingreso. Posteriormente se constató raquitismo clínico corroborado humoral y radiológicamente siendo tratado adecuadamente. Al 14 día después de su ingreso se constató cifra de reticulocitos de 0.2% (gráfica 10). La hemoglobina cayó de 5.3 grs. a 3.5 grs. transfundiéndose sangre en dos ocasiones.

Llamó la atención la ausencia de hiperpirexia como se ve usualmente en estas crisis. Se trató de realizar médulograma en dos ocasiones no extrayéndose material. Quince días después la hemoglobina era de 6.5 grs. y el conteo de reticulocitos de 11% la eritrosedimentación adquirió valores de 75 mms. a la hora (fig. 11). El fibrinógeno fue

de 500 mlgs. y la bilirrubina total de 1.96 mg. y la directa de 0.86.

No tuvimos evidencia de que fue lo que llevó a este enfermo a la crisis aplásica.

#### COMENTARIO

Gasser<sup>9</sup> describe las crisis aplásicas como eritroblastopenias agudas con un daño selectivo de la eritropoyesis de corta duración, causada por factores externos como toxinas, medicamentos o infecciones, actuando sobre un terreno constitucionalmente predispuesto.

Este cese brusco de la eritropoyesis que habitualmente dura unos diez días no tendrá mayores consecuencias y pasará desapercibido en el individuo sin ninguna anomalía hematológica pre-

via en lo que se refiere sobre todo a la supervivencia de sus hematíes, pero en aquellos casos donde el tiempo de vida de los eritrocitos está acortado, la eritroblastopenia aguda producirá una caída en los valores de hemoglobina y hematíes que de no corregirse pudiera ser fatal. En la AHF donde el ritmo de destrucción de los hematíes es de 5.6 a 20 veces lo normal<sup>1</sup> las crisis aplásicas producen por lo general anemias severas, aunque en ocasiones puede observarse como en el caso 8 que la cifra de hemoglobina permanece esencialmente inalterada. Esto puede explicarse porque ya esta paciente había recibido dos transfusiones antes de su ingreso y dos en los primeros días que estuvo en el Hospital. Los hematíes del donante que presumiblemente tendrían un tiempo de supervivencia normal impidieron por lo menos en parte la acentuación de la anemia preexistente, por otro lado ha sido señalado<sup>5</sup> que los hematíes de un paciente con AHF pueden presentar grado variables de susceptibilidad a la hemolisis, y por lo tanto, será también variable la agravación de la anemia durante las crisis aplásicas. Otros tres casos recibieron transfusiones con alguna anterioridad a las crisis y en ellos sin embargo la hemoglobina cayó a cifras inferiores a 4 grs., ninguno de estos casos recibió previamente más de dos transfusiones por lo que podemos presumir que la sangre aportada no fue suficiente para compensar la destrucción de los hematíes drepanocíticos y el cese de producción eritropoyética.

Usualmente durante la crisis hay toma del estado general y temperatura de más de 38°C., cuando la hemoglobina tiende a estabilizarse entre 6 y 8 grs. y los reticulocitos comienzan a reaparecer, el estado general mejora y desaparece la fiebre. Es interesante que uno de los dos casos que no mostró ni

hiperpirexia ni toma del estado general fue el ya señalado en que la hemoglobina no bajó sustancialmente.

El mecanismo desencadenante de las crisis no está del todo claro, como ya señalamos puede presentarse en pacientes con antecedentes hemolíticos previos o hematológicamente normales. En 1957<sup>10</sup> Miesch revisó los casos hasta entonces reportados de eritroblastopenias agudas. En el primer grupo se encontraban pacientes con microesferocitosis (la mayor parte), AHF, anemia hemolítica adquirida, eritroblastosis fetal, y hemoglobinuria paroxística nocturna. En el segundo grupo casos de púrpura anafilactoide, idiosincrasia a droga, neumonía atípica primaria, difteria, mononucleosis infecciosa y subsepsis alérgica. Choremis y colaboradores<sup>11</sup> estudiaron 120 pacientes aparentemente normales hematológicamente pero con diversas enfermedades infecciosas y encontraron 10 casos de crisis aplásicas. Nosotros en un estudio de clasificación de anemias<sup>12</sup> realizado en el Hospital, de 412 casos con anemias de menos de 8 gm. encontramos 19 con depresión eritropoyética en el curso de procesos infecciosos severos, casi todos gastrointestinales y respiratorios. Singer<sup>5</sup> atribuyó la crisis aplásica en el paciente con AHF por él reportado a una neumonía viral y Chernoff<sup>6</sup> de 4 casos reportados encontró uno en el curso de una septicemia a *Salmonella Choleraesuis* y el resto con procesos respiratorios banales. Leikim<sup>7</sup> reportó dos familias en las que dos pacientes de cada una presentaron crisis aplásica en un corto intervalo de tiempo, suponiendo que algún factor infeccioso jugó papel en estos casos. En nuestro grupo de pacientes no sabemos exactamente qué precipitó la crisis. Ocasionalmente se pudo demostrar alguna infección respiratoria más o menos vaga y fugaz, en un caso la crisis se presentó unos cuatro días después de haber co-

menzado un tratamiento antiparasitario con exahidrato de Piperazina, en el caso 8 la crisis hizo su aparición cuando ya la paciente estaba en franco período de recuperación de su bronconeumonía y encefalitis. En 7 pacientes el factor desencadenante luce que fué adquirido intrahospitalariamente, lo que apunta hacia una causa infecciosa como la más probable. Es lo más factible como señala Gasser<sup>9</sup> que sean distintos factores, tóxicos, medicamentosos o infecciosos los que provocan los episodios críticos, concediéndole importancia desde luego al terreno sobre el que estos factores actúan.

Es un hecho bien sabido que la eritrosedimentación en los pacientes con AHF es normal<sup>13</sup> presumiblemente debido a la no formación de rouleau por la forma drepanocítica que tienen los hematíes de estos pacientes<sup>14</sup>.

Nosotros hemos observado que aún en la presencia de infecciones bacterianas claramente demostrables la eritrosedimentación no se altera apreciablemente, es por eso que llama la atención, como en las crisis aplásticas la eritrosedimentación se acelera en la mayoría de los casos que hicimos esta determinación oportunamente. (Figura 11). En cinco casos pudimos valorar la eritrosedimentación antes, durante y después, pudiendo observarse como retornaba al valor inicial una vez desaparecida la crisis.

Una explicación lógica para este hecho es que al desaparecer los hematíes más susceptibles de hemolizarse durante la crisis aplástica quedaban aquellos más resistentes, con menos posibilidades de drepanocitosis y serán los que determinen la aceleración de la eritrosedimentación.

El acentuamiento de la anemia por sí sola no puede ser el factor que lo determine, podemos observar como el caso 8 que apenas sufrió alteración la hemo-

globina durante la crisis mostró una considerable variación en la eritrosedimentación antes, durante y después de la eritroblastopenia aguda. Recientemente ha sido señalado este hecho del aumento de la eritrosedimentación en las crisis<sup>15</sup> (aunque en el abstracto al menos no se refiere a qué tipo de crisis), y su relación con el aumento de globulinas o fibrinógeno plasmático. En los casos que hicimos determinación de fibrinógeno no apreciamos valores patológicos aunque las cifras estaban en el límite superior de la normalidad. Este hecho de la aceleración de la eritrosedimentación en las crisis aplásticas merece estudiarse más exhaustivamente pues puede arrojar nueva luz en la patogenia de los episodios críticos de estos pacientes.

Lo que caracteriza a las crisis aplásticas es sobre todo la caída de los reticulocitos, de manera que en un paciente con AHF que tenga conteo de reticulocitos de menos de 2% debe sospecharse la eritroblastopenia aguda, sobre todo si se acompaña de toma del estado general y fiebre, de cualquier manera el diagnóstico debe afirmarse con el médulograma pues es posible observar aunque mucho menos frecuentemente cifras de reticulocitos de 0% en pacientes con AHF y médulas megaloblásticas.

Recientemente hemos observado dos de estos pacientes que han hecho una respuesta altamente satisfactoria en el curso de unos días al tratamiento con ácido fólico. Estas "crisis megaloblásticas" en la AHF parecen no ser frecuentes (aunque sí se ven más a menudo alteraciones no tan marcadas en la serie eritropoyética y gránulopoyética que se señalan hacia un déficit de ácido fólico o B<sub>12</sub>), pero es necesario tenerlo en mente puesto que puede en estos casos obviarse la transfusión de sangre.

Como señalamos más arriba, el diagnóstico es necesario confirmarlo con el médulograma que mostrará una depresión marcada del sistema eritropoyético, tanto más cuanto más precozmente se realiza, observándose en estos casos sólo muy ocasionalmente algunas células de la serie roja. Si su realización se demora unos días, la depresión ya no será tan marcada, como el caso 6 que mostró un 13.4% de células rojas, la aspiración medular fue realizada cinco días después de diagnosticada la crisis. En algunos casos pudimos observar los proeritroblastos gigantes ya señalados por otros,<sup>6</sup> así como un aumento del porcentaje de las células plasmáticas. El cambio que experimenta el aspecto morfológico medular en sólo unos días al pasar de una marcada depresión a una hiperactividad también marcada es llamativo.

La duración de las crisis no la podemos precisar exactamente en nuestros casos, pero por el estudio de las gráficas y valorando en conjunto la curva de temperatura, reticulocitos y hemoglobina asumimos que la duración aproximadamente fue de 6 a 10 días.

En nuestro criterio la mayor parte de estos casos necesitarán transfusión de sangre durante la eritroblastopenia aguda. Puede observarse en las gráficas que con la excepción del caso 8 ya mencionado, los casos restantes mostraron en algún momento cifras inferiores a 4 gramos de hemoglobina durante las crisis. El número de transfusiones requeridas será variable, en la mayor parte de las veces será suficiente con 2 ó 3.

En nuestra serie puede apreciarse que fueron indicadas transfusiones innecesarias. En resumen será la valoración del caso conjuntamente con los datos complementarios, valor de la hemoglobina y cifra de reticulocitos los que pautarán el número necesario de transfusiones. Finalmente debemos señalar

que el diagnóstico de estas crisis es importante porque nos ayuda a comprender mejor los episodios críticos por los que pasan estos enfermos, tan frecuente entre nosotros, y de esta manera sabiendo exactamente frente a qué contingencia estamos podemos aplicar una terapéutica más racional.

#### RESUMEN

Se describen brevemente diez casos de AHF que desarrollaron crisis aplásticas, señalándose que la mayor parte de ellos presentaron hiperpirexia y toma del estado general, pero que es sobre todo el conteo de reticulocitos el que orienta hacia el diagnóstico que debe no obstante confirmarse con la punción medular.

Se hace mención de que la eritrosedimentación se acelera notablemente en estas crisis.

En un paciente con AHF es fundamental saber frente a qué tipo de crisis estamos, si queremos hacer una terapéutica racional.

#### SUMMARY

Ten cases patients having sickle cell anemia, who developed aplastic crises are briefly described.

It is pointed out that a great majority of these patients then presented hyperpyrexia and general signs, but the reticulocytic count is the best guide to diagnosis, which nevertheless should be confirmed by the bone marrow puncture.

The authors mention the fact that during these crises the sedimentation rate becomes greatly increased.

In a patient suffering from sickle cell anemia, it is essential that the physician know the type of crisis he is dealing

with so as to establish a rational treatment.

#### RESUME

On y décrit brièvement dix cas d'anémie à érythrocytes falciformes qui ont présenté des crises aplastiques, et on y indique que la plupart d'eux présentaient de l'hyperpyrexie et affectation de l'état général mais que le compte

des réticuloocytes est ce qui oriente vers le diagnostic, lequel doit pourtant être confirmé par la ponction médullaire.

On y fait noter que la vitesse de sédimentation est augmentée notablement pendant ces crises.

Chez un patient avec une anémie à érythrocytes falciformes il est fondamental de savoir à quel type de crise nous nous heurtons pour faire un traitement rationnel.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Erlanson, M. E., Schulman, I., and Smith, C. H.*: Estudios on congenital hemolytic syndromes III. Rates of destruction and production of erythrocytes in sickle cell anemia. *Pediatrics*, 25: 629, 1960.
- 2.—*Scott, R. B.*: Sickle-cell anemia. Pathogenesis and treatment. *Pediatr. Clin. North America*. 9: 649, 1962.
- 3.—*Diggs, L. W.*: The crisis in sickle-cell anemia; Hematologic studies. *Am. J. Clin. Path.* 26: 1109, 1956.
- 4.—*Owren, P. A.*: Congenital Hemolytic Jaundice; Pathogenesis of "Hemolytic Crisis", *Blood* 3: 321, 1948.
- 5.—*Singer, K., Motulsky, A. G., and Wile, S. A.*: Aplastic crisis in sickle cell Anemia: Study of its mechanism and its relationship to other types of Hemolytic crisis, *J. Lab & Clin. Med.* 35: 721, 1950.
- 6.—*Chernoff, A. I., and Josephson, A. M.*: Acute erythroblastopenia in sickle cell anemia and infectious mononucleosis. *Am. J. Dis. Child.*, 82: 310, 1951.
- 7.—*Leikin, S. L.*: The aplastic crisis of sickle cell disease: occurrence in several members of families within a short period of time *A. M. A. Am. J. Dis. Child* 93: 128, 1957.
- 8.—*Hilkowitz, G.*: Sickle cell disease: "Aplastic crisis" and erythroid maturation defect occurring simultaneously in three members of family. *Arch. Int. Med.* 105: 76, 1960.
- 9.—*Gasser, C.*: Aplasia of erythropoiesis. *Pediatr. Clin. North America*. Pág. 445, Mayo 1957.
- 10.—*Miesch, D. C., Baxter, R., Levin, W. C.*: Acute erythroblastopenia. *Arch. Int. Med.* 99: 461, 1957.
- 11.—*Choremis, C. B., Megas, H. A., Liarmati, A. A. and Michael, S. C.*: Aplastic crisis in the course of infectious diseases. *Helvet. Paediat. Acta.* 16: 134, 1961.
- 12.—*de la Torre E., Torres W., Ortega J.*: Clasificación e incidencia de las anemias en un Hospital pediátrico (pendiente de publicación).
- 13.—*Bunting, H.*: Sedimentation rates of sickle and non sickled cells from patients with sickle cell anemia. *Am. J. M. Sc.* 198: 191, 1939.
- 14.—*Wintrobe, M. M.*: *Clinical Hematology*. Eds. Philadelphia Lea & Febiger, 1961, Pág. 681.
- 15.—*Henderson, A. B.*: A theory as to cause of crisis in sickle cell anemia and the variants thereof (abstracto) *The J. of Lab. and Clin. Path.* 62: 883, 1963.