

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA ANEMIA PERNICIOSA EN VENEZUELA. — PRESENTACION DE CINCO CASOS

Henrique Benaím Pinto y Otto L. Gómez Ortega

Hospital Vargas

Inst. Nac. Nutrición

1) Introducción.

En Venezuela se designaron tradicionalmente como anemias perniciosas a los cuadros graves de depauperación sanguínea cursando con grave sintomatología clínica y abocando a la muerte como único desenlace. Este concepto puramente clínico, en cuanto subraya la gravedad y la malignidad evolutiva del cuadro anémico, no ha tenido respaldo hematológico y seguramente no es una entidad morbosa sino una casilla en la cual se han agrupado cuadros diversos de anemias deuteropáticas no identificadas con la Enfermedad de Addison-Biermer. Así, las graves alteraciones del cuadro hemático producidas por el *Necator americanus* identificadas por R. Rangel (1) hubieron de separarse ya a comienzos de siglo de los cuadros considerados por los clínicos de entonces como anemias esenciales y perniciosas.

F. A. Rísquez (2) no informa de la posible existencia de la Anemia Perniciosa en el País y G. Trompiz (3) expresa que las Anemias más frecuentes en Venezuela son las secundarias y que la Enfermedad de Biermer-Addison constituye una verdadera excepción aunque ocurren formas perniciosiformes muy parecidas a ella, pero en las cuales no existen o son excepcionales los megaloblastos.

El esprue, cuyo conocimiento es de importancia para la interpretación de las megaloblastosis en el Trópico, ha sido identificado en nuestro País desde 1906 por G. COOK (4) y diversos

autores se han ocupado en forma esporádica de tal entidad: E. González (5), F. de P. Rivas Maza (6) y B. Perdomo Hurtado (7). La revisión más completa al respecto es la de J. V. Arenas (8).

La Anemia Macroscítica Tropical tal como ha sido descrita en sus aspectos clínicos y hematológicos no ha sido suficientemente estudiada entre nosotros. Sin embargo, en diversos trabajos preliminares parece demostrarse que su frecuencia es relativamente elevada (9), (10), (11), (11 bis), (12). Efectivamente, los cuadros de anemia macrocitaria asociados a policarencias y parasitosis son muy frecuentes en nuestros hospitales. Se hacen necesarios ulteriores estudios de mayor amplitud para precisar la incidencia, características clínicas y hematológicas de estas anemias nutricionales en el País.

Ocasionalmente hemos visto algunos cuadros de Anemia Perniciosiforme gravídica. Es posible que su incidencia sea mayor.

En el presente trabajo damos cuenta de la existencia de Anemias Megaloblásticas del tipo Addison-Biermer en el País. Nuestro estudio ha sido realizado en un Hospital General (Hospital "Vargas", Caracas) en el lapso 1944-1949, permitiendo individualizar dentro de un extenso grupo de enfermos anémicos, la mayoría secundarios, los casos que se presentan a continuación.

II) Presentación del material.

Caso Nº 1. (Historia Nº 2238). A. S., de 49 años, blanca, natural de La Guaira. Ingresa el 27-1-44 por palidez intensa y grave alteración del estado general. Antecedentes sin importancia. La enferma refiere palidez progresiva desde hace algún tiempo (?), intensificada últimamente y acompañada de vértigos intensos, anorexia, ardor y enrojecimiento de la lengua, poliuria, vómitos biliosos, zumbidos de oídos, palpitaciones, disnea de esfuerzo, dolor en hipocondrio derecho, decaimiento, adormecimiento y debilidad de las piernas con imposibilidad para la marcha, polidipsia, caída de los dientes, trastornos mentales (según testimonios familiares, consistían en delirio, confusión y amnesia) y caída del cabello con canicie de rápida instalación. Examen clínico: gran palidez, discreto edema en miembros inferiores, pániculo adiposo conservado, lengua con mucosa atrófica, faltan todos los dientes, soplo sistólico en el ápex cardíaco, tensión arterial 14/8, hígado a un través de dedo del reborde costal, algo doloroso, bazo percutible. Examen genital, normal. Exámenes complementarios:

HEMATOLOGIA:

| | E. | Hb. | G. B. | M. | Mt. | B. | Sg. | Eo. | L. | M. |
|---------|------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 27-1-44 | 0.67 | 30% | 3.100 | 2 | 0 | 2 | 53 | 2 | 36 | 5 |
| 3-2-44 | 0.72 | 30% | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 12-2-44 | 1.04 | --- | 4.600 | 0 | 0 | 3 | 73 | 4 | 16 | 4 |
| 5-3-44 | 3.20 | --- | 6.000 | 0 | 0 | 1 | 44 | 18 | 37 | 0 |
| 22-4-44 | 3.02 | --- | 5.500 | 0 | 0 | 1 | 48 | 17 | 32 | 2 |

Al comienzo se encuentran anisocitosis, anisocromia, poikilocitosis, punteado basófilo, cuerpos de Howel-Jolly, anillos de Cabot, normoblastos y algunos megaloblastos en sangre periférica. Al final de los controles desaparecieron los normoblastos y los megaloblastos, persistiendo discreta anisocitosis, anisocromia y poikilocitosis. El tratamiento indicado fué a base de transfusiones sanguíneas (150 c.c. el 28-1-44 y 100 c.c. el 8-2-44) y de extracto hepático (dosis total: 100 U. F.E.U.) en forma inyectable.

Velocidad de sedimentación (28-1-44): 1ª hora: 55 mm.; 2ª hora: 110 mm. Índice: 55.

Serología: Kahn negativo.

Urea: 0,28.

Glicemia: 1,83.

Resistencia globular: Mn. 0,54; Mx. 0,42.

Examen de orina: normal.

Examen de heces: normal.

Hospitalización: 93 días. Abandona el Hospital el 1-5-44 con gran mejoría. Durante el curso de la hospitalización se comprueba una febrícula irregular.

La enferma reingresa al Servicio el 30-6-44 con una sintomatología similar al ingreso anterior refiriendo no haber proseguido el tratamiento indicado a base de extracto hepático. El cuadro se reinstaló al mes de haber abandonado el hospital. El examen hematológico reveló el 29-7-44, 2.000.000 de eritrocitos por mm³; Hb.: 10,6 grs.; hematocrito: 30%; V.C.M.: 150u³; H.C.M.:

53 $\gamma\gamma$; C.H.C.M.: 35,33%. La fórmula leucocitaria fué: Bastones 1%; segmentados neutrófilos 44%; eosinófilos: 1%; linfocitos 42%; monocitos 4%. Normoblastos: 2,5 por cada 100 leucocitos. Megaloblastos: 1,5 por cada 100 leucocitos. 3,5% de los polimorfonucleares neutrófilos son hipersegmentados. Anisocitosis marcada. Discreta anisocromia. Poikilocitosis. Plaquetas: 172.000 por mm³. Resistencia globular: Mn. 0,54; Mx. 0,36. Glicemia: 1,33; Urea, 0,37. Reacción de Van den Bergh: directo negativo, indirecto trazas. El 4-8-44 se hizo un quimismo gástrico con comida de Ewald demostrándose la ausencia de Hcl libre; acidez total en c.c. de NaOH 0,1 N por mil: 100-100-200-100 y 100. Reacción Ucko: dos cruces; Takata-Ara: dos cruces. El examen de Fondo de Ojo demuestra angioesclerosis. Pruebas de fragilidad capilar negativas. Examen de heces, normal. Examen de orina, normal. Radiografía de estómago y duodeno, normal. Radiografía de tórax (1-8-44): moderado ensanchamiento cardíaco global, botón aórtico algo saliente. Electrocardiograma (4-8-44): Inversión de T en CF₂. El tratamiento instituido en esta oportunidad fué: Campolón (53 ampollas). Extracto de hígado Squibb (300 U. FEU a razón de 15 U. interdiarias por vía intramuscular) y protoxalato de hierro (35 grs.)

Control hematológico:

19-8-44: Eritrocitos: 2,87.

30-8-44: Eritrocitos: 3,34; leucocitos: 8.500; linfocitos: 30; monocitos: 1; segmentados: 62; basófilos: 1; eosinófilos: 20.

23-9-44: Eritrocitos: 3,39; Hb.: 14 gr.; hematocrito: 40%; V. C. M.: 121; H. C. M.: 45,5; C. M. H. C.: 35. Leucocitos: 7,700; basófilos: 1; eosinófilos: 12; segmentados: 56; linfocitos: 29; monocitos: 2.

5-10-44: Eritrocitos: 3,44; leucocitos: 8.700; eosinófilos: 9; bastones: 1; segmentados: 61; linfocitos: 29; plaquetas: 172.000 x mm³.

6-9-44: QUIMISMO GASTRICO (exploración con cafeína): no hay HCl libre. Acidez total: 200-200-200-200-140 c.c.

27-9-44: Radiografía de tórax: reducción de la silueta cardíaca en las cavidades derechas.

28-9-44: Electrocardiograma: desaparición de la inversión de T en CF₂. Aumento del voltaje de R y T en D₁, D₂ y CF₄. Reduc-

ción de la anchura de QRS de 0,008 a 0,06. Aumento de QT de 0,36 a 0,38.

Para el 15-8-44 gran mejoría clínica coincidiendo con la respuesta hematológica; psiquismo normal; facies de color normal; enferma muy emotiva, con marcadas reacciones vasomotoras cutáneas y variaciones tensionales alrededor de 16,5 y 9. La enferma abandona el Hospital en magníficas condiciones después de 100 días de hospitalización (18-10-44). Controles ulteriores no fueron posibles, pero tuvimos noticia del fallecimiento de la enferma a fines de 1945, sin poder precisar la causa de la muerte.

Caso N° 2.—B. S., de 44 años, de Caracas, blanca (Historia N° 7.462). Ingresa el 4-2-46 por palidez marcada y grave alteración del estado general. Antecedentes: canicie desde la edad de 20 años que obliga a teñir el pelo. Desde hace algún tiempo, aversión por la carne, y hace un año amenorrea durante cuatro meses. Enfermedad actual: desde hace 1 mes disnea de esfuerzo, somnolencia, anorexia, astenia y palidez progresivas. Tratada con hierro, no vió mejorar su cuadro, apareciendo insomnio, vértigos, palpitaciones, edemas y parestesias en miembros inferiores, vómitos biliosos, poliuria e intensificación de la anemia con pérdida de unos cinco kilogramos. Examen clínico: peso 54 Kgs., gran palidez en la facies, abotagamiento, con escleróticas blanco-amarillentas; faltan todos los dientes; danza arterial; ápex cardíaco en el 5° espacio intercostal izquierdo en la línea mesoclavicular; S. S. en la punta, extrasistolia; pulso 90 p. m.; T. A. Mx.: 11; Mn.: 6. Hígado: borde superior en el 5° espacio intercostal derecho a dos traveses del reborde; bazo vertical palpable a cinco traveses de dedo del reborde costal; edema pretibial; disminución de la sensibilidad vibratoria en las extremidades inferiores.

Exámenes complementarios:

Mielograma (18-2-46): Médula hiperplástica; intensa proliferación megaloblástica. Normoblastos ortocromáticos: 1,1%; promegaloblastos: 13,6%; megaloblastos basófilos: 12,6%; megaloblastos policromáticos: 5,4%; megaloblastos ortocromáticos: 4%; mieloblastos: 0,5%; promielocitos: 9,5%; mielocitos neutrófilos: 6,7%; metamielocitos neutrófilos: 10,3%; bastones: 5,7%; segmentados neutrófilos: 20,6%; mielocitos eosinófilos: 1,1%; linfocitos: 2%; plasmocitos: 0,5%; células reticulares: 4,5%; células no diagnosticadas: 1,1%; mitosis en serie roja: 0,3%; mitosis en serie blanca: 0,4%.

Serología: Kahn negativo.

2-7-46: Bilirrubinemia: directa pronta no hay; directa retardada: 0,7 mgr. por mil; indirecta: 14 mgr. por mil. Total: 14,7 mgr. por mil.

2-2-46: QUIMISMO GASTRICO (con cafeína): No hay HCl libre. Acidez total: 180-40-60-100-180. Con histamina no hay HCl libre; acidez total: 140-140-140-160-180.

Radiografía de estómago y duodeno: normales. Gastroscopia: anemia de la mucosa, sin atrofia. Rectoscopia: palidez; sin lesiones. Examen de heces: normal.

18-2-46: Radiografía de tórax: pulmones normales. Moderado ensanchamiento cardíaco global. Pedículo normal.

16-2-46: Electrocardiograma: Taquicardia sinusal; extrasistolia ventricular; T negativa en CF₂ y plana en las otras precordiales. Examen de orina: normal.

Tratamiento: Hepatoterapia desde el 19-2-46 hasta el 8-3-46. Se administraron en total 172 U.F.E.U. por vía intramuscular. Ferroterapia desde el 8-3-47 hasta el 30-3-47 administrándose en total 32 gramos de sulfato ferroso con HCl.

Evolución hematológica:

Gran mejoría del estado general paralela a la recuperación hematológica. Desaparición de toda la sintomatología. Radiografía de tórax (11-3-46); sin modificaciones. Electrocardiograma (7-3-46): Ritmo normal. Desaparición de la extrasistolia. Febrícula irregular que fué desapareciendo paralelamente a la mejoría. Se indicó a la enferma una inyección semanal de 2 U.F.E.U. de extracto hepático que luego se reemplazó por la administración de 10 mgr. de ácido fólico por vía oral, diariamente. La enferma abandona el hospital el 5-4-48 incorporándose a su trabajo en muy buenas condiciones de salud.

La paciente es vista de nuevo el 2-7-46 con un peso de 58 Kg; eritrocitos: 4.690.000 x mm³; leucocitos: 5.300; Hb. 13 gramos; hematocrito: 42%. Bilirrubina: 2 mgr. de bilirrubina indirecta por mil. El bazo se encuentra dentro de límites normales. Quimismo gástrico (con cafeína): no se encuentra HCl libre. Acidez total: 140-280-40-120-60. Mielograma: pronormoblastos: 0,5%; normoblastos basófilos: 4,5%; normoblastos policromáticos: 8,5%; mieloblastos: 3,5%; promielocitos: 8,5%; mielocitos neutrófilos: 19,5%; me-

EVOLUCION HEMATOLOGICA

| Fecha | Eritrocitos | Hb. | G.B. | Ret. | Hm. | L. | M | Ee. | B. | Sg. |
|---------|-------------|------|-------|------|-----|----|---|-----|----|-----|
| 22-1-47 | 1.56 | 3.19 | 3.600 | 1 | 12 | 41 | 1 | 1 | 4 | 53 |
| 25-1-47 | 1.70 | 3.6 | | 1 | | | | | | |
| 27-1-47 | 1.80 | | | 4.5 | 15 | | | | | |
| 29-1-7 | 2.0 | | | | | | | | | |
| 1-2-47 | 2.1 | 4.06 | | | 17 | | | | | |
| 10-2-47 | 2.0 | 4 | 2.950 | 12 | 22 | | | | | |
| 15-2-47 | 2.6 | 4.35 | | 19 | 25 | | | | | |
| 21-2-47 | 2.1 | 3.6 | | | 20 | | | | | |
| 27-2-47 | 2.53 | 3.6 | 3.000 | 19 | 24 | | | | | |
| 5-3-47 | 2.8 | 3.6 | 3.600 | | 19 | | | | | |
| 15-3-47 | 2.53 | 4.53 | 2.900 | | | | | | | |

Neumonía derecha
Atceso en una pierna.

tamielocitos neutrófilos: 8%; bastones: 8,5%; segmentos neutrófilos: 18,5%; mielocitos eosinófilos: 1%; segmentados eosinófilos: 2,5%; linfocitos: 10%; monocitos: 0%; megacariocitos: 1%; células reticulares: 2%; células no diagnosticadas: 0,5%. Mitosis en serie roja: 2%; mitosis en serie blanca: 0,5%. Mielocitos y metamielocitos neutrófilos gigantes. Pleocariocitos presentes.

En febrero de 1947 la enferma se presenta asténica, con disnea de esfuerzo; eritrocitos: 2.500.000; Hb. 11,2 gramos. Se sometió a un tratamiento a base de 10 U. FEU de extracto hepático diarios durante 15 días, sintiéndose luego mejor y recuperando sus valores hematológicos hasta tener 3.500.000 eritrocitos x mm³ y 13 gramos de hemoglobina. A pesar de la hepatoterapia y de folicoterapia la enferma presentó en 1948 recaída del cuadro anémico con trastornos de la marcha de tipo tabético. Nos preguntamos qué papel pudo haber desempeñado el ácido fólico en este caso, en el cual, a pesar de la hepatoterapia simultánea, se instaló el cuadro neurológico referido. Después, de acuerdo con comunicaciones recientes, hemos sabido que el ácido fólico preci-

pitaria o agravaría los síntomas de dicho orden, debido a lo cual ha sido descartado para el tratamiento de la Anemia Perniciosa.

Caso Nº 3. I. G., de 30 años, blanca, natural de Cúa (Estado Miranda). Historia Nº 11.460. Ingresó el 18-10-46 por anemia intensa, gran alteración del estado general y fiebre de 39°C. Refiere un familiar que desde hace tres meses se ha instalado anemia acompañada de trastornos mentales, cefalea y postración y que desde hace mes y medio presenta fiebre irregular y vómitos frecuentes. Examen clínico: facies pálida con tinte subictérico, canicie, edemas discretos en miembros inferiores, obnubilación, ligera disnea; ápex cardíaco en 5º espacio intercostal izquierdo por fuera de la línea mesoclavicular; S. S. en la punta; ruidos apagados; pulso 120 por minuto, filiforme y depresible. T. A. 9/6. Dolor difuso en el abdomen; hígado a tres traveses de dedo por debajo del reborde costal; bazo percutible. Exaltación bilateral del reflejo rotuliano, con clonus y signo de Babinski bilaterales. Nistagmus. Dismetria. Paraplejía de primer grado. Flegmón del antebrazo izquierdo.

Exámenes complementarios:

19-10-46: Eritrocitos 0,88; Hb.: 2,56 gr.; hematocrito: 13%; V. C. M.: 147u3; C.H.C.M.: 16,7%; leucocitos: 1.300; segmentados: 4,8; bastones: 4%; metamielocitos: 1%; mielocitos neutrófilos: 1%; linfocitos: 40%; monocitos: 5% eosinófilos: 2%. Megaloblastos: 2 por cada 100 células blancas contadas. Anisocromia. Poikilocitosis. Punteado basófilo. Megalocitos. Pleocariocitos abundantes. Plaquetas gigantes.

25-10-46: Mielograma: Médula ósea hiperplásica con notable proliferación granulocítica y megaloblastosis (este último dato fué corroborado por el Prof. Dr. G. Pittaluga).

Investigación de paludismo: negativa.

Prueba del lazo: positiva.

Serología: negativa.

Urea: 0,18.

Bilirrubinemia total: 24 mgr. por mil; directa: 21 mgr.; indirecta: 3 mgr.

Heces: huevos de tricocéfalos.

Examen de orina: normal.

El tratamiento instituido fué a base de transfusiones de sangre: 150 c.c. (19-10-46); 200 c.c. de suspensión globular (el 21 y 22-10-46); 250 c.c. de suspensión globular (23-10-46) por vía intravenosa; las dos anteriores habían sido por vía esternal. Extracto hepático. Penicilina: 2.000.000 U. Desde el 25-10-46 la paciente está en estado semicomatoso, febril. Muerte en colapso cardiovascular el 28-10-46. Autopsia (Protocolo N° 5.121 del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital "Vargas"): anemia general con panículo adiposo conservado. Hígado pálido con color amarillento; peso 1.100 gramos. Bazo de aspecto normal, peso 250 gramos. Médula ósea roja y de aspecto frambuesa; blanda. El estudio histológico reveló: grasa escasa en las células hepáticas periféricas. No hay pigmento férrico. Bazo sin lesiones aparentes y sin pigmento férrico. Ganglios, normales. Médula ósea muy rica en células con numerosos glóbulos rojos nucleados. No se encuentra causa aparente que explique la anemia.

Caso N° 4. L. C., de 38 años, blanco, natural de Colombia (Antioquía). Hist. N° 12.014. Ingresó el 24-11-46 en estado semicomatoso, con fiebre moderada, gran palidez e ictericia. Antecedentes: paludismo, disentería amibiana, fiebre tifoidea. Buena alimentación. Enfermedad actual: desde hace dos meses revela palidez progresiva, disnea de esfuerzo, astenia, fiebre irregular, apistaxis ocasionalmente, trastornos del carácter, polidipsia, bulimia, coloración amarilla de los tegumentos, edema de miembros inferiores, disminución de la visión, dolores en la extremidades inferiores. Tratado antes de su ingreso al Hospital mediante quinino-terapia por ser considerado su cuadro como palúdico; la sintomatología progresó ininterrumpidamente. Bazo II de la Escala de Boyd. Soplo sistólico en ápex cardíaco. T. A. 11/6. Pulso: 90 p. m. Ingurgitación yugular.

Exámenes complementarios:

26-11-46: Velocidad de sedimentación: 85-179; Índice: 87,25. Eritrocitos: 0,8; leucocitos: 2.200; Hb.: 2,40; segmentados: 40; linfocitos: 60. Macrocitosis. Anisocromia. Poikilocitosis.

28-11-46: Mielograma: hiperplasia megaloblástica. Resistencia globular: Mn.: 0,50; Mx.: 0,40.

Urea: 0,12.

Colesterol: 1,20.

Protidemia total: 56 gr. por mil; albúminas: 31; globulinas: 25; Índice A/G: 1,2.

Reacción de Ucko: negativa. Takata-Ara: negativa.

Serología: negativa.

Investigación de Plasmodium: negativa en dos oportunidades.

Reacción de Widal: negativa.

Heces: huevos de Ascaris.

Examen de orinas: normal.

Presión venosa (en el codo): 14 cm. Por compresión en la zona hepática asciende a 18 cm. Tiempo de circulación codo-lengua: 30".

4-12-46: Eritrocitos: 1,8; Hb.: 5,76; plaquetas: 79.200 x mm³.

20-12-46: Eritrocitos: 2,75; leucocitos: 3.600; Hb.: 8,5 gr.; bastones: 3%; segmentados: 63%; linfocitos: 33%; monocitos: 1%. Plaquetas: 128.000 x mm³.

Tratamiento: transfusiones de sangre total 150 c.c. (27-11-46), 120 c.c. (28-11-46), 100 c.c. (26-11-46), 50 c.c. (9-12-46); suspensiones globulares de 200 c.c. (30-11-46); 200 c.c. (3-12-46); plasma 250 c.c. (7-12-46). Acido fólico: 20 mgr. diarios desde el 3-12-46 (dosis total: 200 mgr.) El enfermo abandona el hospital el 21-12-46 en buenas condiciones generales, sin ictericia, con mejoría de su anemia y psiquismo normal. El bazo conserva sus dimensiones originales.

Caso N° 5. J. de C., de 49 años, blanca, natural de Mérida (Hist. N° 12.901). Ingresa el 22 de enero de 1947 por alteraciones del estado general, palidez, edemas, vómitos y nerviosismo.

Antecedentes: amigdalitis frecuentes, artritis en extremidades inferiores en varias oportunidades, herpes frontopalpebral en 1935; en 1944 gingivitis y gingivorragia, por lo cual se extrajeron piezas dentarias; en 1946 se hizo el diagnóstico radiológico de litiasis vesicular; en 1936 fibroma uterino tratado con radioterapia. Amigdalectomía. Enfermedad actual: desde hace seis meses la enferma refiere instalación de palidez, debilidad general, disnea de esfuerzo y dolores en las masas musculares de los miembros inferiores, al mismo tiempo comenzó a presentar edema de la cara y de las piernas con lumbalgia y orinas abundantes de color claro, simultáneamente la dispépsia aquejada por la enferma des-

de hacía años se intensificó instalándose náuseas y vómitos, crisis alternadas de diarrea y constipación, tendencia a las infecciones cutáneas y a las equimosis. Desde hace tres meses guarda cama presentado recargos febriles intermitentes y confusión mental. Examen clínico: Palidez muy intensa, anasarca, canicie (desde los 20 años). Abscesos glúteos. Faltan todos los dientes; lengua roja y despulida en los bordes. Respiraciones: 24 por minuto. Estertores bulosos en el pulmón derecho. Apex cardíaco en el 5º espacio intercostal izquierdo por fuera de la línea mesoclavicular; S. S. de intensidad mediana en la punta; T. A. 12/7; pulso 120 p. m. Dolor difuso en hipogastrio y en fosa iliaca izquierda. Hígado con borde superior en el 5º espacio intercostal en la línea mesoclavicular y borde inferior a dos traveses de dedo del reborde costal. Bazo percutible. Imposibilidad para la estación de pie y para la marcha. Arreflexia ósteo-tendinosa en miembros inferiores. Sensibilidad dolorosa profunda exagerada. Genitales normales. Examen rectal, normal.

Exámenes complementarios:

Radiología:

Tórax (27-2-47): derrame pleural derecho.

Estómago (27-2-47): normal.

Vesícula (12-3-47): vesícula excluida.

Colon (24-2-47): Ptosis del transverso.

Hematología:

22-1-47: Eritrocitos: 1,56; leucocitos: 3.600; eosinófilos: 1%; bastones: 4%; segmentados: 53%; linfocitos: 41%; monocitos: 1%; Hb.: 3,19 gr.; velocidad de sedimentación: 90-144. Índice: 81. Resistencia globular: 0,50 y 0,38. Reticulocitos: 1%. Hematocrito: 12%; V.C.M.: 80u3; C.H.C.M.: 26,5%.

31-1-47: Mielograma: médula ósea hiperplástica; aumento notable de la serie neutrófila. Megaloblastosis discreta.

30-1-47: Protidemia total: 42,6 gr.: albúminas: 16,6; globulinas: 26; Índice A/G: 0,63.

Bilirrubinemia: total: 7,2 mgr.; directa: 2,7; indirecta: 4,5.

Urea: 0,18.

Glicemia: 1,12.

Colesterol: 1,26.

Examen de orinas: albuminuria (1,5 gr. por 1.000); hemoglobinuria; eritrocituria; cilinduria granulosa.

Heces: normales.

1-2-47: Quimismo gástrico (con cafeína): no hay HCl libre. Acidez total: 130-50-130-60-70.

Cistoscopia: cistitis crónica. Retardo de la excreción de indigocarmín.

Curva de diuresis: isostenuria en 1.010 con diuresis de 900 a 1.700 c. c.

Evolución hematológica:

EVOLUCION HEMATOLOGICA:

| Fecha | Eritrocitos | HB | Hm | G.B. | Ret. | VCM | HCM | CHCM |
|---------|-------------|------|------|-------|------|-----|-----|------|
| 18-2-46 | 0,73 | 4,66 | 13,5 | — | 0,1 | 184 | 65 | 35 |
| 21-2-46 | | | | | 0,3 | | | |
| 23-2-46 | | | | | 0,5 | | | |
| 25-2-46 | | | | | 7 | | | |
| 27-2-46 | 1,10 | 5,7 | 18 | 3.500 | 11 | 170 | 52 | 30 |
| 1-3-46 | | | | | 9 | | | |
| 3-3-46 | | | | | 2 | | | |
| 5-3-46 | | | | | 3 | | | |
| 7-3-46 | | | | | 2 | | | |
| 9-3-46 | 2,36 | 5,51 | 37 | 3.150 | 0 | | | |
| 11-3-46 | | | | | 0 | | | |
| 13-3-46 | | | | | 0 | | | |
| 16-3-46 | 2,88 | 10,5 | 41 | 3.350 | 1 | | | |
| 30-3-46 | 4,60 | 12,5 | 47 | 4.400 | — | | | |

En el curso de la evolución se observó febrícula irregular durante el primer mes; aumento de la diuresis y disminución del peso de 69 a 64 Kg. Con fecha 1-3-47 se hizo una nueva protidemia con el siguiente resultado: prótidos totales: 54,24; albúminas 30,4; globulinas: 27,8; Índice A/G: 1,2; para el 7-5-47: prótidos totales: 67,2; albúminas: 35,2; globulinas: 32; Índice: 1,1. Con desaparición de los edemas y notable mejoría del cuadro general y de la hematología. Egresó el 13-5-47. En el curso de la realimentación en el hospital la paciente desarrolló un cuadro diarreico que cedió rápidamente. La terapéutica instituida fué a base de transfusiones: 150 c.c. de sangre (7-2-47), 150c. c. (9-2-47), 150 c.c. (11-2-47), 150 c.c. (14-2-47), 250 c.c. (26-2-47), 300 c.c. (24-3-47), 200 c.c. (19-4-47). Las transfusiones de 150 c.c. fueron por vía esternal. 250 c.c. de sangre (26-4-47), 300 c.c. (29-4-47), 300 c.c. (7-5-47). Protoxalato de hierro, 1 gramo diario desde el 1-3-47 (dosis total: 70 gramos); penicilina (3.000.000 de unidades). Desde el día 27-1-47 hasta el 28-2-47 se administraron 15 mgrs. de ácido fólico diarios y 10 gotas de HCl en cada comida.

La paciente egresó del Hospital el 13-5-47.

Pudieron hacerse ambulatoriamente los siguientes controles:

27-2-48: Eritrocitos: 3.240.000; Hb.: 9,62 gr.; hematocrito: 29%.

23-3-48: Eritrocitos: 2.980.000; Hb.: 7,68 gr.; hematocrito: 19%.
Leucocitos: 3.250; linfocitos: 15%; monocitos: 2%; eosinófilos: 3%; bastones: 1%; segmentados: 79%; reticulocitos: 1%.

La paciente reingresa al Hospital el 17-7-48 con cuadro de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar agudo; tensión arterial: Mx.: 25; Mn.: 14 (con oscilaciones de la máxima entre 22 y 7; de la mínima, entre 18 y 10) urea: 0,61 gr.; glicemia: 0,95. Se instituyó un tratamiento a base de tonicardíacos (Strofosid, digital) reticulogen, extracto hepático y vitamina B₁. Se hicieron los siguientes exámenes hematológicos:

21-7-48: 2.630.000; Hb.: 6 gramos; hematocrito: 28%; V.C.M. 106u3; H.C.M.: 22 y C.H.C.M.: 21%; leucocitos: 3.100; linfocitos: 40%; monocitos: 5%; eosinófilos: 1%; bastones: 1%; segmentados: 53%; reticulocitos: 1%.

24-8-48: Eritrocitos: 2.310.000; hematocrito: 21%.

La enferma abandona el Hospital por mejoría y desde entonces no fué vista hasta su último ingreso en el Hospital (17-5-49) en estado comatoso y con extensas escaras sacras, glúteas y pe-

rineales. Urea: 1,36. Tensión arterial: 13/7. Muerte en coma el 21-5-49. Sin autopsia.

III. Discusión de los casos.

Caso N° 1.—Se trata fundamentalmente de un caso grave de anemia macrocitaria, acompañado de megaloblastosis en sangre periférica, instalado sin causa aparente en una persona de edad madura con arterioesclerosis. Por la hepatoterapia se consiguió la remisión del cuadro que recayó al ser abandonado por la enferma y volvió a tener éxito al ser empleada nuevamente después de la segunda recaída. Como datos asociados importantes debemos mencionar la existencia de anaclorhidria persistente, glositis, hepatoesplenomegalia, edemas, canicie de evolución rápida, manifestaciones neuropsíquicas y síntomas cardiovasculares de anemia grave. Como datos negativos debe señalarse la ausencia de emaciación, de ictericia, de mielosis funicular. La presencia de moderada hiperglicemia autoriza, además, a suponer la existencia de diabetes. La enferma murió un año después de ser estudiada, desconociéndose las circunstancias que motivaron el fallecimiento.

Caso N° 2.—Se trata de un caso de una mujer adulta que sin causa aparente ve desarrollarse anemia grave de tipo macrocitario con megaloblastosis en la sangre periférica y en la médula ósea. Sintomatología cardiovascular y neuropsíquica importantes acompañaron al síndrome anémico que cursó con febrícula irregular, ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta, esplenomegalia importante, moderada pérdida de peso y anaclorhidria histaminorresistente. Canicie prematura y dieta sin carne fueron referidas por la enferma. Mediante la hepatoterapia y la folicoterapia se consiguió la recuperación hematológica con crisis reticulocitaria moderada. Examinada cinco meses después, la enferma se mantenía en buenas condiciones presentando médula ósea normoblástica, bilirrubinemia normal y desaparición de la esplenomegalia. Un año después, luego de haber seguido la terapéutica indicada, la enferma presentó grave síndrome neurológico por lesión de cordones posteriores.

Caso N° 3.—Se trata de una mujer joven que presenta cuadro de anemia macrocitaria con megaloblastosis en sangre periférica y en la médula ósea con leucopenia sin causa aparente que lo explique. La sintomatología estuvo integrada fundamentalmente por un síndrome piramidal bilateral, síntomas cerebelosos, ma-

nifestaciones mentales y fiebre. La existencia de ictericia con aumento de la bilirrubina directa, coexistiendo con un hígado grande y doloroso hizo pensar clínicamente en la existencia de hepatitis, no demostrada a la autopsia. La existencia de un importante factor infeccioso (flegmón difuso del antebrazo), aunque no modificó la leucopenia, tal vez explique la hiperplasia de la serie blanca observada en el mielograma y seguramente constituyó un factor que precipitó la muerte. La ausencia de lesiones o factores anatómicamente demostrables capaces de determinar un cuadro anémico de la gravedad del estudiado merece la mayor consideración para la interpretación del mismo como hemopatía primitiva.

Caso Nº 4.—Se trata de un hombre joven, con antecedentes palúdicos, que presenta, sin causa explicada, anemia grave con médula megaloblástica. Manifestaciones mentales importantes y sub-ictericia fueron los elementos clínicos asociados más importantes. Pudo demostrarse una insuficiencia cardíaca ligera, tal vez referibles a la anemia. Aunque el período de observación del caso es muy corto, puede anotarse que después de suspendidas las transfusiones se observó un incremento de los valores hemáticos mediante el ácido fólico.

Caso Nº 5.—Se trata de una mujer de edad madura en la cual se imbrican fundamentalmente dos cuadros patológicos: glomerulonefritis crónica difusa con repercusión variable sobre la tensión arterial y el corazón, con función renal progresivamente deteriorada hasta llegar a la uremia terminal; y anemia grave normocitaria hipocroma en la primera observación, ligeramente macrocitaria en el curso de algunos controles, sin megaloblastosis periférica con escasos megaloblastos medulares, manifiesta crisis reticulocitaria mediante la terapia con ácido fólico, asociada a anaclorhidria (con cafeína), leucopenia importante, incluso inalterada en momentos de existir infecciones capaces de incrementar el número de leucocitos, canicie precoz, glositis, confusión mental. La existencia de diarrea en un momento de la evolución de la enferma y persistiendo cerca de un mes plantea la posibilidad del Esprue, pero las características de las heces y la ausencia de emaciación disponen en contra de este cuadro debiendo, además, tenerse en cuenta para la interpretación del cuadro diarreico que fué un hecho episódico que no volvió a repetirse a pesar de las recaídas de la anemia. Debe tenerse también presente la existencia de un verdadero síndrome nefrótico (hipoprotidemia marcada, albuminuria, anasarca) sin hipercoleste-

rolemia, en relación con la nefritis existente, así como la de una colelitiasis responsable en buena parte de la sintomatología digestiva referida por la enferma. La muerte ocurrió pasados dos años de observación por insuficiencia renal y sepsis de punto de partida cutáneo. Se tiene la impresión de un cuadro complejo en el que la anemia macrocitaria de tipo pernicioso es modificada en sus características hematológicas por la nefropatía concomitante y sus repercusiones hemopoyéticas.

IV) **Discusión general.**

Parece claramente establecido en la actualidad que la anemia perniciosa es una hemopatía que predomina sobre todo en las zonas templadas del globo y todos los autores están acordes en afirmar su ausencia absoluta o extraordinaria rareza en las regiones tropicales. STURGIS (13) afirma que la anemia perniciosa es desconocida en los nativos de los trópicos; FERRATA y STORTI (14) afirman que la anemia perniciosa demuestra una neta predilección por la raza nórdica y que su frecuencia decrece desde los países nórdicos hacia los centrales y meridionales. G. PITTALUGA no menciona (15) la existencia de la anemia perniciosa en el Trópico. NAPIER (16) igualmente conviene que la anemia perniciosa es rara en los nativos de los trópicos. KRACKE (17) expresa que no existe adecuada explicación para dar cuenta de la distribución de la anemia perniciosa que ocurre principalmente en los climas templados y es muy rara en las regiones tropicales y sub-tropicales. Opina que tal vez se la pueda relacionar con la escasez de raza nórdica en estas regiones. MANSON-BAHR (18) expresa que no está bien definida la posición de la anemia perniciosa addisoniana en el Trópico y señala haber visto solamente tres casos genuinos en hindúes. DE LANGEN y LICHTENSTEIN (19) expresan que durante veinte años de investigaciones sobre las anemias de los trópicos llevadas a cabo en Java, no pudieron encontrar un solo caso de anemia perniciosa entre los nativos. Añaden que los incontables casos de aquilia gástrica registrados en los Trópicos no contribuyen a la aparición de la anemia perniciosa. DOWNEY (20) no ha comunicado su interés sobre la ocurrencia de verdaderos casos de anemia perniciosa en Venezuela, expresando que la impresión general existente es que la anemia perniciosa genuina de tipo Biermer no ocurre en estas zonas y que, aunque carece de experiencia personal al respecto, le fué comunicado un caso por el Dr. W. James, de Panamá, y que el Dr. R. Suárez le expresó la

existencia de algunos casos de anemia perniciosa en Puerto Rico. A. JAMRA (21) en treinta casos de anemia perniciosa estudiados en Brasil, encuentra once nativos, de los cuales dos eran mulatos. G. TROMPIZ (3) entre nosotros expresa que la enfermedad de Biermer-Addison constituye una verdadera excepción en Venezuela.

Los casos presentados por nosotros corresponden a individuos blancos. Creemos en base a las consideraciones clínicas y hematológicas hechas oportunamente que de los cinco casos presentados, por lo menos los tres primeros corresponden a anemias biermerianas típicas, ya que el cuarto fué un caso deficiente estudiado y en el quinto se dieron cuadros morbosos asociados que en nuestra opinión desfigura la morfología del cuadro anémico.

De acuerdo con las consideraciones realizadas, creemos sea de interés hacer una investigación sistemática de la anemia perniciosa en Venezuela, ya que hasta ahora no ha sido suficientemente estudiada, debiéndose separar los cuadros genuinos de los perniciosiformes. Investigaciones preliminares hechas en medios hospitalarios nos inclinan a pensar que las anemias macrocitarias nutricionales ocupan, en lo relativo a frecuencia, el primer lugar, siendo los cuadros del esprúe y de la anemia addisoniana, relativamente raros.

RESUMEN

- (1) Los autores hacen una revisión de los casos de anemia perniciosa, estudiados por ellos en el Hospital "Vargas", de Caracas, sobre un extenso material de síndromes anémicos, en un lapso de 5 años.
- (2) La enfermedad de Addison-Biermer es rara en la serie estudiada, pudiéndose solamente presentar 5 casos, de los cuales solamente tres con caracteres típicos y adecuada seguridad diagnóstica. Las anemias no addisonianas son de incidencia más frecuente.
- (3) Los tipos de anemia encontrados en el país deben ser estudiados a la luz de los factores etiológicos correspondientes, entre los cuales la desnutrición y las enfermedades parasitarias, desempeñan el papel principal. La cuestión etnológica también debe intervenir y, tal vez, sea la escasez de la raza nórdica en Venezuela lo que explique, como ha sido sugerido para el Trópico, la incidencia tan limitada de la anemia perniciosa.

- (4) Los casos presentados por los autores son pacientes blancos, sin ascendencia extranjera inmediata, de edades comprendidas entre 30 y 50 años, 4 mujeres y un hombre. De ellos, tres tuvieron curso fatal y uno desarrolló un cuadro tabético; un caso fué controlado a la autopsia.

S U M M A R Y

- (1) The authors have made a review of numerous cases of the Anemic Syndrome during five years at the Vargas Hospital of Caracas, Venezuela, looking for the incidence of pernicious anemia.
- (2) The Addison-Biermer disease is rare in the series examined. Five cases only are presented and of these only three with typical features and full diagnostic certainty. Non Addisonian anemias are more frequent.
- (3) The types of anemia found in this country must be studied under the corresponding etiological factors, among which malnutrition and parasitic diseases are the most important. Ethnological considerations must also be taken into account and it may be the scarcity of nordic races in Venezuela that explains the very limited incidence of pernicious anemia in the country, as has been suggested for other tropical regions.
- (4) The cases referred to in the present paper are white, without immediate foreign extraction, between the ages of 30-50 years, four females and one male. Three died, one was studied at autopsy. Another one developed spinal cord lesions (posterior column syndrome).

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden zahlreiche Fälle von Anaemie im Städtischen Krankenhaus "Vargas" während 5 Jahren untersucht und festgestellt, dass die Addison-Biermersche Krankheit selten ist, da nur 5 Fälle aufgefunden wurden, von denen nur 3 typische Symptome zeigten. Megaloblastische Anaemien, die nicht dem Addison'schen Typ entsprechen, wurden häufiger beobachtet.

Die wichtigsten Faktoren für das Vorkommen von Anaemien in Venezuela sind mangelhafte Ernährung und parasitäre Erkrankungen. Das geringe Vorkommen von Addison'scher Anaemie

mie wird mit dem geringen nordischen Einschlag der Bevölkerung in Zusammenhang gebracht.

Die vorgeführten Fälle sind weisse Patienten ohne nachweisbare Abstammung von Einwanderern, im Alter zwischen 30-50 Jahren, 4 Frauen und ein Mann. Drei Fälle nahmen tödlichen Ausgang mit Tabes-artigen Symptomen; ein Fall kam zur Autopsie.

BIBLIOGRAFIA

- (1) RANGEL, R.—Gac. Méd. de Caracas, 10, 18, 137, 1903.
- (2) RISQUEZ, F. A.—Curso de Patología Interna. Tip. Americana, Caracas, 1932.
- (3) TROMPIZ, G.—Patología Interna. Buenos Aires, 1946.
- (4) COOK, G.—Tesis doctoral, Caracas, 1906.
- (5) GONZALEZ, E.—Gac Méd. de Caracas, 28, 3, 29, 1921.
- (6) RIVAS MAZA, F. DE P.—Gac Méd. de Caracas, 38, 24, 371-376, 1931.
- (7) PERDOMO HURTADO, B.—Gac. Méd. de Caracas, 45, 18, 274, 1938.
- (8) ARENAS, J. V.—Tesis de doctorado en Ciencias Médicas, Caracas, 1949. (Inédita).
- (9) BENAİM PINTO, H.—Rev. S. E. M. 12, 127-130, 153, 1945.
- (10) BENAİM PINTO, H., y O. L. GOMEZ ORTEGA.—Boletín del Centro Estudiantil de Investigaciones Clínicas, 1, 3, 1946, Caracas.
- (11) BENAİM PINTO, H., L. M. CARBONELL, L. CORREA y O. L. GOMEZ ORTEGA.—Gac. Méd. de Caracas, 54, 19-24, 89, 1946. Boletín de los Hospitales, 45, 4-5, 153, 1946.
- (11 bis) CARTAYA, J. M.—Rev. S. E. M., V, VI, Nº 136, 104, 1947.
- (12) PUIGBO, J. J.—Tesis de doctorado en Ciencias Médicas, Caracas, 1949 (inédita).
- (13) STURGIS, C.—Hematology. Charles C. Thomas. 1948.
- (14) FERRATA, A. y STORTI, E.—Le malattie del sangue. Societa Editrice Libreria, 1948.
- (15) PITTALUGA, G.—La patología de la sangre y el sistema reticulo-endotelial. Cultural, S. A. Habana, 1943.
- (16) NAPIER, L. E.—The Principles and Practice of Tropical Medicine. Mac. Millan, New York, 1946.

- (17) KRACKE, R. R.—Diseases of Blood and Atlas of hematology. Lippincott, 1941.
- (18) MANSON-BAHR, P. H.—Manson's Tropical diseases. Williams and Wilkins, 1941.
- (19) DE LANGEN, C. D. y LICHTENSTEIN, A.—A clinical book of Tropical Medicine. Batavia, Kolff, 1936.
- (20) DOWNEY, H.—Comunicación personal, 1947.
- (21) JAMRA, M. ABU.—Contribuicao para o estudo hematologico e clinico da Anemia Perniciosa. Sao Paulo, 1947.