

ADemás de agranulocitosis se le ha dado el nombre de aleucia, neutropenia maligna, angina agranulocítica, granulocitopenia, granulopenia, agranulocitopenia, hipogranulocitosis y leucopenia maligna perniciosa.

El síndrome agranulocitosis es un estado leucopénico que tiende hacia la ausencia de granulocitos en la sangre. Está caracterizado por un curso agudo, acompañado de fiebre, generalmente con lesiones necróticas de la faringe o en otras localizaciones y leucopenia con acentuada granulocitopenia.

Se dice que hay agranulocitosis cuando la cifra de leucocitos en la sangre circulante es menor de 1500 por mmc, aunque su nombre indique la ausencia completa de granulocitos, puede encontrarse un porcentaje muy pequeño. Con frecuencia están afectadas todas las células hemáticas.

El mecanismo de producción y las causas que originan granulocitosis son las mismas que describí en un trabajo ya publicado en esta revista que trataba sobre leucopenia, excepto en las de distribución; pero cuando la acción leucopenizante es más enérgica o más continuada y que produciendo una leucopenia al principio, después de un tiempo más o menos largo, a veces rapidísimo, conduce a una aplasia completa de la médula ósea. Así tenemos, por ejemplo, el caso de las inmunoaglutininas antileucocitarias que producen al principio una leucopenia y posteriormente una degeneración de la médula ósea, que puede llegar hasta que no se produzca ningún elemento de la serie granulocítica.

Se han citado casos de agranulocitosis en:

La acción de tóxicos industriales y ciertos medicamentos; por ejemplo, benzol y sus derivados, brea de hulla, dinitrofenol, barbitúricos,

arsenicales, piramidón y sus derivados, barbitúricos, tiouracilo, sulfas, preparados de oro, quinina, plasmoguina, atebriina, novalgina, antipirina, fenacetina, atofán, alonal, salol, compuestos de bismuto, aminopterina, compuestos de antimonio, cloranfenicol, difenidona y gas mostaza.

Irradiaciones; por ejemplo, rayos Roentgen, radiun y bomba atómica.

Fabismo.

Leishmaniasis visceral.

Algunas hemopatías; por ejemplo, leucosis linfoide e histioide, aplasia medular aguda fetal idiopática de los jóvenes, mielosis aplásicas agudas primitivas, púrpura trombocitopénica congénita, anemia aplásica, aleucia hemorrágica, granulopenia y trombocitopenia del recién nacido.

Inmunopatías por anticuerpos antileucocitarios. Para poner en evidencia dichos anticuerpos, se puede seguir la pauta siguiente; por ejemplo, en el caso del piramidón. Si se mezcla este medicamento con leucocitos estos no se destruyen. Mezclando suero del enfermo antes de administrarle piramidón, con leucocitos, tampoco se destruyen estos últimos; pero si mezclamos suero del enfermo obtenido 3 horas después de haber administrado el piramidón, con leucocitos, entonces se destruyen los leucocitos por efecto de los anticuerpos ya formados.

El síndrome agranulocítico comienza generalmente de manera repentina y en algunos casos sin presentar un cuadro patológico que parezca grave.

Por lo general el enfermo toma aspecto tífico. Está pálido. Las mucosas pueden aparecer cianóticas o de aspecto normal. Presenta adinamia profunda, dolores reumáticos, escalofríos, fiebre elevada casi siempre y pulso rápido y débil.

Es muy característica la presencia de una lesión amigdalina a la que se ha llamado angina agranulocítica y la que puede aparecer como fenómeno inicial o en el apogeo de la enfermedad. Esta amigdalitis comienza por una exantema y después se torna ulceronecrotica. Su aspecto puede semejar un exudado diftérico o a una angina de Vincent. En la actualidad no se le da significación etiológica a la angina agranulocítica y se cree que es consecuencia del proceso agranulocítico.

Además de su localización en las amígdalas, las ulceraciones pueden aparecer en las encías, labios, mucosa bucal y con menor fre-

cuencia en la vagina, útero, recto, ano y aún en la piel. Las ulceraciones están cubiertas por membranas de color gris, amarillo sucio o negro verdoso; el tejido que las rodea generalmente presenta pequeña reacción.

Pueden aparecer adenopatías alrededor de las úlceraciones, pero no son frecuentes las adenopatías generalizadas. Raramente hay sensibilidad en los huesos. Se presentan con poca frecuencia la hepatomegalia y la esplenomegalia.

En la sangre circulante hay leucopenia en la generalidad de los casos, acompañada de intensa neutropenia; por la general, menos de 1500 leucocitos por mmc, de los cuales son neutrófilos menos de 75, o sea, menos del 5 por 100. Se han citado leucopenias de 500 leucocitos por mmc y hasta en casos raros solamente 50; pero lo característico es una disminución progresiva, a veces con gran rapidez, de los elementos de la serie granulocítica, hasta que al final se ven solamente 1 a 2 por 100 o ninguno.

Por lo general, la neutropenia aparece de forma aguda, alguna vez es recurrente o recidivante y más raramente crónica.

Algunas veces, los neutrófilos presentan lesiones degenerativas de tipo tóxico; como, núcleo picnótico, protoplasma vacuolizado o escaso número de granulaciones protoplasmáticas.

Los linfocitos generalmente tienen aspecto normal y constituyen la mayor parte de las células de la serie blanca que se ven en la sangre circulante. Pueden haber algunos monocitos y plasmocitos, también de aspecto normal. En algún caso los monocitos dominan tanto en número relativo (porcentaje) como en absoluto (por mmc).

Durante la remisión de las agranulocitosis, pueden aparecer reacciones leucemoides hasta de 100 mil leucocitos por mmc y con formas inmaduras de la serie granulocítica, incluso mieloblastos.

Pueden estar afectada la serie roja en la sangre circulante, especialmente en las agranulocitosis crónicas, manifestándose una disminución moderada de eritrocitos, sin aumento de reticulocitos. Lo más corriente es que aparezcan modificaciones en la hemoglobina además de en los eritrocitos.

En algunos casos complicados pueden haber trastornos de la coagulabilidad de la sangre. Por lo general, no se ven alteraciones de los trombocitos, tanto en su número como en sus propiedades, y son raras las trombocitopenias de cierta intensidad.

La médula ósea puede tener aspecto normal, presentar defectos en la serie granulocítica, como abundancia de promielocitos con falta de formas más maduras, o aplasias total que se manifiesta por desaparición de las formas jóvenes de la serie granulocítica y de mieloblastos.

Generalmente los megacariocitos se encuentran en número normal.

En la aplasia aguda medular idiopática de los jóvenes, el mielograma es desértico en muchos casos.

Tanto en el caso de tener aspecto normal la médula ósea, como en el de aplasia, pueden observarse alteraciones en los mielocitos, consistentes en: picnosis nuclear, vacuolización del protoplasma y desintegración de las granulaciones protoplasmáticas.

Cuando la médula ósea es normal o hiperactiva, la destrucción de los leucocitos aún solamente tiene lugar en la sangre circulante. Con frecuencia no existe correspondencia entre las modificaciones de la sangre y las de la médula ósea, y así tenemos, que a alteraciones sanguíneas semejantes corresponden alteraciones en la médula ósea muy diferentes.

La cantidad de bilirrubina en el suero sanguíneo generalmente está algo aumentada y la eritrosedimentación con frecuencia muy elevada. Pueden haber pequeñas cantidades de albúmina en la orina.

Se han descrito diferentes formas de agranulocitosis, entre las que tenemos:

Agranulocitosis del recién nacido, que se caracteriza por infecciones múltiples en la piel, asociadas a la vez y secundariamente de otras localizaciones microbianas en el nasofaringe-oidos o pulmones.

Monocitosis infecciosa neutropénica, cuando el número de monocitos en la sangre circulante está aumentando en número absoluto y relativo.

Agranulocitosis esplénica, si el hiperfuncionamiento del bazo (hiperesplenismo) actúa electivamente sobre la serie blanca (leucocitosis intraesplénica o bloqueo medular).

Constitucional o neutropenia idiopática familiar, observada en la península Escandinávica y que se caracteriza por un síndrome grave que evoluciona hacia la muerte.

Intermitentes o cíclicas que se repiten a intervalos variables, a veces regulares, los ataques agudos de neutropenia y que generalmente se producen por la acción de medicamentos o tóxicos. Durante los períodos entre los ataques agudos el estado del enfermo es bueno.

También se las clasifica en crónicas y agudas. Las crónicas se observan sobre todo en el curso de esplenopatías, generalmente en el hiperesplenismo. Las neutropenias adquiridas crónicas aisladas sin alteración esplénica son muy raras. Entre las crónicas se citan la neutropenia esplénica ya mencionada, la adquirida y la constitucional.

Las agudas están caracterizadas por desaparición o fuerte disminución de los leucocitos en la sangre circulante. Son de carácter moderado generalmente durante numerosos estados, especialmente en los de índole infecciosa. Puede presentarse la agranulocitosis aislada o asociada a trastornos de la serie roja o trombocitopenia, o ser la consecuencia de un defecto de la producción de granulocitos en la médula ósea, o un exceso de destrucción periférica y también, por estancamiento marginal de los leucocitos en los capilares. Entre las agudas se encuentran las secundarias a la alergia por medicamentos (por ejemplo, piramidón y sulfas) y las primitivas.

Son frecuentes las complicaciones de origen infeccioso en el curso de las agranulocitosis, que son debidas generalmente a la falta de defensas por déficit de neutrófilos.

El diagnóstico se establece por la leucopenia intensa y neutropenia en la sangre circulante, con aparente normalidad de las restantes células sanguíneas y presencia de lesiones ulcerosas en las mucosas, especialmente angina. En las formas crónicas puede no existir la angina y lo único que se encuentra es astenia e incapacidades psíquica y física, en cuyo caso, solamente el examen de la sangre nos puede conducir hacia el diagnóstico.

Más difícil es el diagnóstico etiológico, para lo cual debemos investigar si existe alguna exposición a tóxicos o medicamentos neutropenizantes, hacer el estudio citológico de la médula ósea e investigar la presencia de leucoaglutininas. Si se puede disponer de medios y personal especializado, puede determinarse la reserva granulocítica de la médula ósea.

Para el diagnóstico diferencial con casos de anginas no agranulocíticas será suficiente encontrar leucopenia con agranulocitosis. El caso más difícil en ciertas ocasiones, es diferenciar la granulocitosis con las infiltraciones tumorales de la médula ósea o leucosis aleucémicas, cuando en la sangre circulante aun no se ven mieloblastos o promielocitos, trastornos de la serie roja y trombocitopenia, síntomas de estos últimos procesos, por lo que tendremos que recurrir a un examen citológico de la médula ósea; aunque en algunos casos, de agranulo-

citosis puras de los niños, solamente el curso posterior de la enfermedad nos conducirá al diagnóstico, ya que pueden presentar un cuadro medular igual al de las leucosis agudas.

Antes de conocerse los nuevos tratamientos, el curso de la agranulocitosis era rápido y de terminación fatal en la mayor parte de los casos. En la forma aguda, la muerte puede producirse en pocos días, en las subagudas, en algunas semanas y en las crónicas, más o menos tarde llega la curación. La muerte sobreviene después de estados de confusión mental, vómitos y colapso, y en algunos casos por infecciones intercurrentes.

Cuando aún no se conocían las sulfas y la penicilina, generalmente el pronóstico de la agranulocitosis era desfavorable. Actualmente depende de la causa productora de agranulocitosis y de si hay posibilidades de tratarla convenientemente.

Son síntomas desfavorables; los recuentos menores de 1000 leucocitos por mmc con ausencia de neutrófilos, presencia de necrosis cutáneas, ictericia, confusión y somnolencia, así como también las complicaciones. El pronóstico será muy desfavorable si la agranulocitosis aparece en una cirrosis hepática, leucemia o proceso neoplásico maligno. También existe cierto paralelismo entre la rapidez de la evolución de la agranulocitosis y la intensidad y extensión de las lesiones de las mucosas.

Siempre serán de peor pronóstico los casos con aplasia de la médula ósea. En este caso, es frecuente que además de presentarse hipoplasia granulocítica haya un aumento relativo de linfocitos, plasmocitos e histiocitos.

Cuando la granulocitosis ha sido provocada por un medicamento, la gravedad depende de la clase de producto empleado y de la dosis administrada en cantidad o duración. Las de mayor gravedad parecen depender de tratamientos por benzol y citostáticos. Lo mismo ocurre con las radiaciones. En el caso de intoxicaciones profesionales depende especialmente del tiempo en que se está expuesto al tóxico.

En general, los casos cuya médula ósea es hiperplástica son de pronóstico favorable y también cuando en la sangre circulante hay monocitosis persistente.

Es un anuncio de mejoría la reaparición de células de la serie granulocítica en la sangre circulante. Primero suelen aparecer mielocitos y metamielocitos, alguna vez hasta mieloblastos, y finalmente formas maduras de neutrófilos.

Una vez conocida la etiología del síndrome agranulocítico, si es posible, se tomarán las siguientes medidas:

Interrupción del tratamiento responsable, si fuera debida a un tratamiento.

Impedir la absorción del tóxico que pueda ser la causa de la agranulocitosis.

Si es una agranulocitosis secundaria, tratar la enfermedad responsable.

Cuando existan leucoaglutininas, emplear sustancias que las inhiban.

Estimular la formación y maduración de leucocitos de la serie granulocítica.

Prevenir o tratar las infecciones secundarias.

Para estos fines contamos en la actualidad con antibióticos, corticoesteroides o ACTH, transfusiones sanguíneas o de leucocitos solamente, transplantes de médula ósea y nucleótidos; pero si tenemos en cuenta que incluso los casos al parecer graves de agranulocitosis pueden curar espontáneamente, será entonces muy difícil juzgar cual ha sido el tratamiento que puede ser eficaz.

Entre los antibióticos debe preferirse a la penicilina por ser el de menos acción hemotóxica; pero cuando la respuesta a la penicilina no sea de la rapidez deseada en el caso que tratamos, se le puede unir otro antibiótico, menos el cloramfenicol o cloromicetina por ser los más hemotóxicos. Se cree que la penicilina además de proteger contra las infecciones intercurrentes, tiene una acción estimulante sobre la médula ósea para que forme elementos de la serie granulocítica.

La cortisona, prednisona y ACTH, se han utilizado en las agranulocitosis y granulocitopenias de origen inmune y también como sustancias de protección unidas a los antibióticos y así mantener al enfermo hasta la recuperación de la médula ósea, o en los casos de leucosis o procesos neoplásicos malignos causantes de la agranulocitosis. Su empleo se aconseja en las agranulocitosis agudas graves cualquiera que sea su etiología. La prednisona y similares se pueden administrar a la dosis de 100 mg diarios, y el ACTH a 25 mg cada 8 horas.

Especialmente en los casos agudos, las transfusiones sanguíneas han dado buenos resultados en dosis abundantes y repetidas. Algunos recomiendan la sangre de leucémicos.

Algunos dicen haber obtenido buenos resultados con rayos Roentgen a 120 de la dosis eritema o 30 r, al día, sobre campos situados en

las epífisis de los huesos largos, teniendo mucho cuidado para evitar los peligros de éste tratamiento y empleándolo solamente cuando se presente inhibición de maduración de la serie granulocítica en la médula ósea.

Las inyecciones de 200 a 300 mg. de nucleinato de sodio, adrenalina, vitaminas B<sub>2</sub>, B<sub>4</sub>, B<sub>6</sub> y C, ácido nicotínico y extractos hepáticos poco purificados, pueden emplearse. Al parecer, la vitamina B<sub>4</sub> ha dado buenos resultados.

Se han ensayado las inyecciones intravenosas de papilla de leucocitos obtenida centrifugando sangre citratada y transplantes de médula ósea amarilla, en los casos de agranulocitosis con aplasia total de la médula ósea.

Como medidas prevenivas se evitará en todo lo posible el contacto profesional con sustancias que puedan producir agranulocitosis, se procurará no administrar medicamentos hemotóxicos y si es necesario emplearlos, deberán suspenderse cuando aparezcan sospechas de agranulocitosis. A los individuos que trabajan en contacto con sustancias o radiaciones capaces de producir agranulocitosis, aún habiéndose tomado las medidas sanitarias pertinentes, se les someterá periódicamente exámenes de sangre.