

**INVESTIGACIÓ DEL MOLL D'OS PER PUNCIONS
ESTERNALS REPETIDES EN MALALTS
D'AGRANULOCITOSI AGUDA:
RESULTATS I CONSIDERACIONS PATOGÈNIQUES**

Comunicació presentada el dia 26 de maig de 1966 pel doctor

JOSEP VIVES i MAÑÉ

Cap del Servei d'Hematologia de la Clínica B de la Facultat
de Medicina de Barcelona (Prof. M. Soriano)

CONCEPTE. — Seguint el qui primer va descriure la malaltia, W. SCHULTZ, entenem per agranulocitosi una síndrome hematològica caracteritzada per una completa o quasi completa desaparició dels neutròfils de la sang circulant, sense alteració dels eritròcits i plaquetes. A conseqüència d'això, l'individu afectat ofereix una resistència mínima a les infeccions. La causa sol ésser medicamentosa, i la patogènia al·lèrgica, l'òrgan de xoc essent la sang, o bé el moll d'os. Cal no confondre'l, com es fa sovint, amb altres insuficiències medullars d'origen tòxico-medicamentós, que, bé que l'etiologia és idèntica, la patogènia, la clínica i el quadre medullar són molt diferents.

El nostre material d'estudi comprèn 40 malalts vistos durant aquests últims vint anys. Solament contenen aquells en els quals he pogut fer més d'un examen citològic del moll d'os, per punció esternal, o en cresta ilíaca. Crec fonamental l'exploració per diverses puncions fetes en pocs dies, ordinàriament tres en una setmana o en deu dies, que és el que sol durar la síndrome, ja que la recuperació en els casos favorables, que avui són la majoria, és brusca, en forma de crisis, en contraposició a les altres insuficiències medullars d'origen tòxico-medicamentós que, ultra ésser més àmplies (anèmia i plaquetopènia), són d'aparició lenta i de recuperació difícil i tardana.

Aquesta exploració seriada ens informa dels importants canvis cel·lulars que, d'una manera podríem dir-ne espectacular, experimenta el moll d'os un dia per altre.

La tècnica emprada, tant en la punció esternal com en la cresta ilíaca, és la corrent: solament tenim cura d'utilitzar un trocar de poc calibre (0,9 o bé 1 mm de llum, tècnica poc dolorosa i poc espectacular; per consegüent, fàcil de repetir. Contra allò que en general hom creu, el petit diàmetre (la meitat del corrent) no dificulta l'aspiració d'abundosos grumolls medullars. El malalt que ha estat una vegada punxat amb el trocar de Rhor, per exemple, és molt difícil que es deixi convèncer per a repetir la punció al cap de 48 hores.

Els exàmens s'han fet a base d'extensions sobre porta, tenyides o tintades pel colorant de Leishman.

Deixant de banda, en aquesta ocasió, l'agent causal, només direm que aquest potser pot tenir influència en la determinació de l'òrgan de xoc.

Experiències de Rhor i Moeschlin demostren que el piramidó actua sobre la sang circulant. En individus sensibilitzats donen intencionadament una petita dosi del medicament, que provoca al cap de poques hores una agranulocitosi amb medulla abundosa de mielòcits i estat febril; tota la síndrome és de curta duració. En medicina poques vegades es poden fer tals experiments en l'home. Nosaltres no hem vist agranulocitosis per piramidó.

L'estudi citològic del moll d'os en els nostres malalts ens autoritza a dividir-los en tres grups. En el 90 % trobem inicialment un moll del qual ha desaparegut la quasi totalitat de la sèrie granulocítica; solament persisteix algun promielòcit. En canvi, crida l'atenció la forta hiperplàsia de les cèl·lules reticulars i plasmàtiques. La sèrie roja és normal o discretament disminuïda. Si tenim en compte que les tres quartes parts del parènquima mioelode és constituït pels elements de la sèrie granulocítica, ens podem fer càrrec del buit a què dóna lloc la desaparició d'aquesta, compensat en part per la hiperplàsia dels elements del reticle citats. Això dóna lloc a una imatge meduïllar molt característica. És molt important i característic el fort augment dels megacariòcits, la qual cosa permet de fer el diagnòstic diferencial sobre les aplàsies meduïllars d'origen tòxic, en les quals els megacariòcits sempre estan disminuïts.

Aquest quadre resta inalterable en dies successius, però de sobte, allí on solament 48 hores abans no hi havia a penes cap element granulocític, ho veiem abarrotat de mielòcits immadurs; l'endemà, de mielòcits madurs, i per últim, metamielòcits i neutròfils segmentats. Tots aquests elements (mielòcits, etc.) es caracteritzen per l'abundosa i gruixuda granulació. Mentre la medulla en els tres primers dies de la crisi és mielocítica, en la sang circulant encara no hi ha granulòcits, però a partir del quart dia irrompen i augmenten bruscament fins a xifres de 10.000 a 20.000 i àdhuc més, amb nombroses formes immadures (mielòcits): reacció leucemoide. Això mai no ho fan les aplàsies tòxiques, com ja hem assenyalat abans. Si en aquests malalts ens limitàvem a fer solament una punció, es podria escaure en el moment que la medulla comença a reaccionar (medulla promielocítica) interpretant malament el quadre amb possibilitat de confondre'l amb els del grup següent. La reacció crítica leucemoide de la sang perdurarà solament 3-4 dies.

No sempre en aquests molls, podríem dir-ne aplàstics, el curs és tan favorable. Un deu per cent d'aquests malalts, malgrat esperar cada dia la crisi favorable guaridora, aquesta no apareix, i el malalt, en un quadre de sepsi tòxica, va ràpidament cap al desenllaç. Sembla com si en ésser ineficaços els antibiòtics contra la sepsi, s'hi afegís un factor tòxico-infecciós que impedisís la recuperació del moll d'os.

En un segon grup (4 malalts) hem trobat durant el curs de l'agranu-

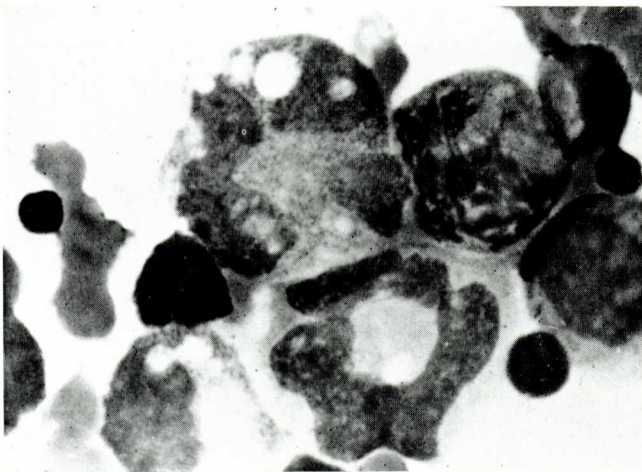


FIG. 1. — Agranulocitosis aguda infantil. Bloqueig amb gran augment de mida dels elements de la sèrie granulocitària (megamielòcits i megametamielòcits d'aspecte monstruos)

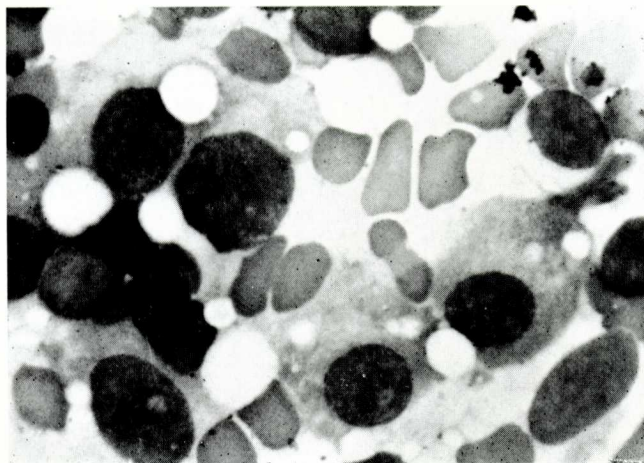


FIG. 2. — Agranulocitosis aguda. Moll d'os. Desapareixen els elements del parènquima amb hipertrofia dels elements de l'estroma (cèl·lules reticulars i retículo-plasmàtiques). Imatge semblant a una aplàsia tòxica però que en l'agranulocitosis aguda és completament i ràpidament reversible

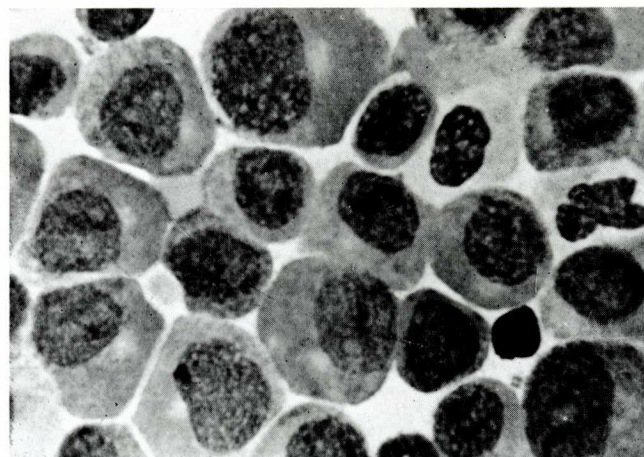


FIG. 3. — Un altre tipus de moll d'os en l'agranulocitosis aguda. Hiperplàsia de la sèrie granulocítica (promielòcits i mielòcits) pseudo-bloqueig medullar. Aquesta imatge té semblança amb una leucosi aguda

locitosi un moll d'os ric en mielòcits, sense metamielòcits ni polinuclears neutròfils. Aquests mielòcits es distingeixen dels de la fase inicial de recuperació medullar del grup anterior, en què les granulacions són fines, normals. Precisament aquest detall ens permet de descartar la possibilitat que en realitzar la primera punció ja hagués passat la fase aplàstica inicial. D'altra banda, les puncions successives ens demostren la durada, per sobre els quatre dies, en què el moll continua estacionari, cosa que no passa quan es tracta del començ de la recuperació, tal com hem dit abans en parlar dels malalts del primer grup.

Per últim tenim un tercer grup amb solament un cas. Un lactant que sobtadament presenta temperatures molt altes, leucopènia sense cap granulòcit i un moll d'os extraordinàriament abundós de mielòcits de mida gran i de figura monstruosa. En dies successius el moll no canvià fins al novè dia, que en realitzar la punció esternal era curull de mielòcits normals, més petits, amb molts metamielòcits i neutròfils segmentats. Al mateix temps aparegueren els primers neutròfils en la sang, que augmentaven cada dia fins a arribar en tres dies a una xifra global de leucòcits de 120.000 per mm³ (cent vint mil), amb nombroses formes immadures. Aquesta reacció leucemoide no durà més enllà de sis dies; restaren després uns deu mil leucòcits sense formes immadures. Aquesta malalta es recuperà del tot en uns quinze dies, i l'he seguida fins ara que ja té set anys, i durant aquest temps ha presentat tres petites brotades.

MECANISME DE LES AGRANULOCITOSIS IMMUNOAL·LÈRGIQUES. — Tres hipòtesis, totes amb suport experimental, pretenen d'explicar el mecanisme d'aquestes agranulocitosi.

La primera, formulada per ACKROYD, estipula que el producte medicamentós, com a aptén, forma, en ajuntar-se amb la proteïna cel·lular (granulòcit), un complex antigènic, contra el qual l'organisme del malalt se sensibilitza.

La segona, formulada per MIESCHER, postula la formació d'un complex antigen-anticòs que s'adhereix a la cèl·lula granulocítica i provoca la seva lisi.

La tercera hipòtesi, formulada per DAUSSET, es fonamenta en el fet que algunes vegades s'ha comprovat que els granulòcits revestits de medicament són aglutinats pel sèrum del malalt, però no pel mateix sèrum al qual s'ha addicionat més medicament. Tot passa com si l'antigen fos el mateix medicament, un excés del qual, afegit al sèrum, fos capaç de neutralitzar l'anticòs, del qual així ja no en resta per a actuar sobre el medicament adherit a la superfície del granulòcit. En aquesta hipòtesi el granulòcit rebria les conseqüències del conflicte antigen-anticòs, baldament només fes el paper de suport passiu.

Les tres hipòtesis tenen de comú el fet que la reacció antígen-anticòs té lloc en la superfície d'una determinada cèl·lula, d'una manera selectiva.

Nosaltres personalment ens inclinem més a la hipòtesi d'ACKROYD, en la qual el medicament actua com a aptén i en ajuntar-se amb la proteïna cel·lular constitueix un complex antigènic. Així ens explicaríem el diferent lloc de l'actuació de l'aptén-medicament en els nostres malalts.

En els del primer grup el complex antigènic seria constituït pel mielòcit més medicament, i el conflicte lisaria aquells mielòcits: d'ací l'aplàsia granulocítica del moll d'os.

En els del segon grup el complex antigènic seria constituït pel granulòcit més medicament, i com que les proteïnes del granulòcit madur semblen ésser diferents, des del punt de vista antigènic, de les de llurs progenitors, els anticossos formats actuarien solament lisant els granulòcits madurs i restarien indemnes llurs progenitors medul·lars, els quals, per compensar el buit provocat en la sang, proliferarien intensament. El moll d'os d'aquests malalts, anys enrera l'interpretàvem com produït per una paràlisi de la maduració (bloqueig).

En canvi, el moll d'os del malalt del tercer grup és evident que es tracta d'un bloqueig de la maduració, pel gegantisme i les monstruositats dels mielòcits, de l'explicació del qual estem ara per ara a les fosques; potser un dèficit enzimàtic congènit dels mielòcits els fa més làbils als efectes d'una noxa infecciosa i en provoca una maduració defectuosa. Aquestes alteracions morfològiques tenen una certa semblança amb les dels mielòcits de l'anèmia perniciosa, i encara més en els de certes medulles de malalts que prenen medicaments citostàtics.

El fet més sorprenent comprovat per nosaltres i que no es valora en la bibliografia és el que passa en el moll d'os dels malalts del primer grup: una aplàsia granulocitària medul·lar que es manté uns quants dies, i de sobte, en el curs de poques hores, es transforma en una hiperplàsia promielocitària que immediatament es tradueix en una reacció leucemoide en la sang circulant. Això ho expliquem acceptant que el conflicte antígen-anticòs solament afectaria els elements granulocítics immadurs (promielòcits), però respectaria els elements reticulars indiferenciats, que constitueixen el compartiment germinal, de composició antigènica diferent, i per això quedarien indemnes del conflicte. El dit compartiment germinal, en buidar-se el compartiment parenquimatós per lisis dels mielòcits, tindria tendència a furnir nous mielòcits per mitosis heteroplàstiques, els quals serien immediatament lisats. En cedir l'acció antígen-anticòs, el compartiment germinal ja preparat inundaria de mielòcits, sense traves, el buidat compartiment parenquimatós per restablir l'equilibri. Ensenms, els mielòcits proliferarien intensament per omplir el buit provocat per la falta de

granulòcits en el compartiment de la sang circulant. Així tindríem la hipertròfia mielocitària del moll d'os i la reacció leucemoide en la sang.

En el malalt del tercer grup la forta reacció leucemoide observada, ens l'expliquem en desfer-se bruscament el bloqueig: provocaria una maduració ràpida del mielòcits amb proliferació exagerada per a omplir el buit existent de sang circulant.

DISCUSSIÓ

Dr. COLOMINES

Felicita el doctor VIVES per la seva exposició tan completa dins l'ordre d'investigació hematològica pel laboratori. Demana com a ampliació, en aquest aspecte, si en la malalta del tercer grup classificada com a anèmia megaloblàstica la sèrie megacariocítica estava alterada. I si ho estava, si es corresponia amb alteracions dins l'ordre clínic.

Dr. SURINYAC

Agrairia que el comunicant ampliés la seva informació sobre l'epidemiologia dels casos observats. Potser ajudaria a discriminar el que sembla atribuïble a acció tòxica, acció al·lèrgica o a la possibilitat d'un defecte enzimàtic.

Precisament la susceptibilitat al piramidó sembla distribuir-se geogràficament d'una manera oposada a la de la susceptibilitat a la primaquina, és a dir, es fa sobre grups ètnics predominantment nòrdics, mentre que la de la primaquina es fa sobre grups meridionals. No obstant això, és possible que aquesta distribució pugui ésser afectada estadísticament per desigualtats en el consum.

Dr. FERNÁNDEZ i SIMÓ

Es refereix a dues qüestions:

- 1.^a Sobre tractament: Quan i en quina quantitat hom comença a donar corticoides. Dosis a la infància i als adults.
- 2.^a Podria el comunicant donar més informació sobre els ferments que actuen sobre la maduració de la sèrie blanca.

Dr. VIVES i MAÑÉ

En resposta al doctor COLOMINES, manifesta que es tractava d'una nena de vint mesos que tingué dos brots d'agranulocitosi, un al cap de trenta dies de néixer, i un altre al cap de vint mesos. A l'interval, o sigui quan tenia setze mesos, pogué ésser observada una anèmia megaloblàstica amb plaquetopènia i neutropènia, que cedí amb àcid fòlic. Els megacariòcits en el moll d'os eren hipersegmentats. Els brots d'agranulocitosi anaven acompanyats d'una forta plaquetopènia i disminució de megacariòcits en el moll d'os. Es tracta d'un cas molt especial que mereix una comunicació a part. Ara té sis anys, i alternen períodes d'anèmia megaloblàstica amb altres de normals.

Quant a la demanda del doctor SURINYAC, diu que no tenim cap cas atribuïble d'una manera certa al piramidó, al cloramfenicol, ni a la piramaquina. Aquest últim medicament s'usa molt poc al nostre país; en canvi, els dos primers es prodiguen excessivament. En els nostres casos pot excloure's la patogènia tòxica pels motius ja exposats. En canvi, creu evident la patogènia al·lèrgica; en la nena del tercer grup creu possible una idiosincràsia provocada per un dèficit enzimàtic de les cèl·lules immatures del parènquima hematopoietic, ja que l'agranulocitosi no era pura, sinó que anava acompanyada de plaquetopènia i disminució dels eritroblasts medullars. Reforça aquesta tesi el fet que en els intervals de les crisis acusava una deficiència global de l'hematopoiesi (megaloblastosi). És una nena que ara ja té sis anys, amb una minus-vàlua congènita de l'òrgan mieloide.

Respecte a les dues qüestions plantejades pel doctor FERNÀNDEZ I SIMÓ, contesta que:

1.^a Sobre tractament: no n'ha parlat perquè l'indole dels temes aportats a la SOCIETAT CATALANA DE BIOLOGIA no permet que hom s'ocupi de temes clínics. No obstant això, es pot dir que abans de l'època dels antibiòtics o bacteriostàtics només podien ésser tractats a base de nucleòtids, transfusions, àdhuc radioteràpia òssia estimulant, amb resultats, en conjunt, deplorables. La mortalitat era d'un 80 %. Actualment el pronòstic s'ha invertit, i la terapèutica més adequada és a base d'antibiòtics a dosis massives i de corticoteràpia.

2.^a Sobre els ferments que actuen en la maduració dels elements de la sèrie blanca granulocítica: no en pot donar cap informació perquè els

ignora. Creu en llur existència i en llur alteració, però en la bibliografia solament ha pogut trobar una afecció descrita per KOSTMAN el 1956 com a agranulocitosi congènita, amb gegantisme cel·lular i de pronòstic ràpid infaust, provocada per una manca absoluta de la capacitat de maduració dels mielòcits, resistent a tota terapèutica.