

# CUATRO OBSERVACIONES DE AGRANULOCITOSIS MEDICAMENTOSA

Dr. J. J. PERMANYER

Jefe de Laboratorio en la Clínica Médica B (Prof. Dr. M. Soriano)  
de la Facultad de Medicina de Barcelona.

El progreso de la química farmacéutica lleva aparejado el aumento de observaciones de agranulocitosis, la cual constituye, según Bock, una enfermedad de la época moderna.

Los preparados orgánicos aromáticos que a diario surgen en el mercado, como innovaciones terapéuticas, son en su mayoría susceptibles de causar, por acción tóxicoalérgica, la lisis de los granulocitos. Por ello estimamos conveniente la publicación de la presente nota sobre cuatro casos de agranulocitosis que hemos tenido la oportunidad de recoger durante los primeros meses del año en curso.

Brevemente, expondremos los datos más salientes de dichas observaciones.

1.<sup>a</sup> C. C. Enferma de 50 años (Dr. FREIXAS), que padece, desde hace unos seis días, un proceso buco-faríngeo (al parecer unas anginas) con síntomas de postración y pirexia elevada, rebelde al tratamiento de penicilina y estreptomocina. Anteriormente se hallaba medicando un proceso reumático con supositorios de «Butazolidina» (fenilbutazona).

21-I. Hemograma (\*): H.  $4,16 \frac{95}{1'03}$ ;  
L.  $2.800 \frac{0 \quad 0 \quad 95}{0 \quad 0 \quad 5}$ . Plaquetas: normales. V. S. G. 84 (134); seroaglutinaciones: negativas.

Frotis amigdalares: Células epiteliales y detritus celulares, ausencia de neutrófilos y de piocitos, algunos linfocitos; flora microbiana escasa. Algunas monilias.

La medicación con butazolidina ya se había suprimido. Se aumentó la dosis de penicilina (500.000 u. diarias) y se administra ACTH, 25 mg. cada seis horas durante cuatro días. Luego 50 mg. al día y finalmente, tres comprimidos de 0'5 mg. de prednisona (Dacortin).

La enferma mejora de estado general y la fiebre remite.

28-I. Hemograma: H.  $4,27 \frac{97}{1'02}$ ; L.  $4.000 \frac{23 \quad 0 \quad 55}{20 \quad 0 \quad 1}$  1 mielocito; fuertes alteraciones irregulares de los neutrófilos, dando la sensación de una fórmula muy tóxica que contrasta con la evidente mejoría de la enferma.

A los pocos días se restablece totalmente.

27-II. Se practica un hemograma de control: H.  $4,27 \frac{97}{1'02}$ ; L.  $4.500 \frac{56 \quad 0 \quad 37}{4 \quad 0 \quad 3}$ . Sin alteraciones en la serie granulocítica. Plaquetas normales.

2.<sup>a</sup> P. F. Enferma de 42 años afecta de asma bronquial (Dr. MIRABELL). En el

(\*) La exposición del hemograma es la siguiente: Hematíes  $\frac{\text{Hemoglobina}}{\text{Valor globular}} \%$

	Neutrófilos segmentados	Eosinófilos	Linfocitos
Leucocitos	Neutrófilos en banda	Basófilos	Monocitos
			%

mes de febrero desarrolla un cuadro sintomático análogo al del caso anterior, practicándose un recuento de leucocitos que da una cifra de 1.200, con ausencia de neutrófilos, siendo normales las series roja y trombocítica.

*Tratamiento.* — Penicilina a grandes dosis. Cuatro comprimidos de 0'5 mg. de prednisona (Dacortin) durante dos días y a continuación siete días a tres comprimidos diarios.

A los cinco días del primer hemograma, y habiendo remitido la sintomatología clínica, las extensiones sanguíneas demuestran la reparación de los neutrófilos acompañados de algunos metamielocitos y numerosas formas en cayado.

La enferma se restablece, acusando una notable mejoría de su afección asmática, pero al mes siguiente (marzo) debido a que nuevamente aqueja molestias bronquiales, es tratada con «Bronchisan» (efedrina+teofilina+bencilftalato cálcico+piramidón), preparado que ya tomaba antes de presentarse el cuadro de agranulocitosis. A los ocho días aparecen los síntomas de astenia, fiebre y tumefacción faríngea, con una cifra de 800 leucocitos y sin ningún granulocito.

El desarrollo de unas placas de muguet hizo más penoso este segundo brote de agranulocitosis, que curó definitivamente al suprimir el «Bronchisan» y establecer una terapéutica análoga a la anterior.

Un examen practicado el 15-V nos da el siguiente resultado: H. 4,6  $\frac{100}{0'98}$ ; L. 15.200

$\frac{60}{8} \quad \frac{0}{0} \quad \frac{29}{3}$ . Los datos proporcionados por el mielograma son normales.

3.<sup>a</sup> M. C. Enferma de 55 años (Doctor J. SALVATELLA). Alrededor del 10 de marzo sufre un proceso gripal y toma unos 30 comprimidos de «Pirefedrina» (piramidón+antipirina+efedrina) en el espacio de día y medio. Si bien sus molestias remiten durante unos dos días, nuevamente se establece una gran laltitud; se eleva la temperatura, notando molestias en la garganta.

El día 16-III se practica un examen hematológico: H. 3.45; L. 1.050;  $\frac{0}{0} \quad \frac{0}{0}$

$\frac{91}{4}$ . 5 cel. plasmáticas; V. S. G. 111/127.

Además de un tratamiento con penicilina y de ACTH, seguido de prednisona, se

practicaron dos transfusiones de 500 c. c. (17-III y 23-III).

4-IV. Hemograma: 4,1  $\frac{84}{0'92}$ ; L. 8.600

$\frac{55}{3} \quad \frac{0}{0} \quad \frac{33}{9}$ , escasas alteraciones en la serie granulocítica. Plaquetas normales.

4.<sup>a</sup> J. B. Enfermo de 74 años (Dr. POUPLANA). Debido a una dermatitis pruriginosa localizada en cara, principalmente, sigue un tratamiento en el que va incluido un preparado antihistamínico, «Soventol» (N-fenil-n-bencil-4-amino-1-metil-piperidina). A los pocos días, aparición de astenia, fiebre no muy elevada, postración y ligeras molestias faríngeas.

3-IV. Hemograma: H. 4,24; L. 3.300.

$\frac{0}{0} \quad \frac{0}{0} \quad \frac{94}{6}$ ; plaquetas, 160.000; bilirrubinemia 5 u. Reacción directa. Pigmentos orina: Positiva débil.

Clinicamente, la ictericia fué apenas evidente.

Se instituye un tratamiento con penicilina, ACTH y cortisona, aparte la supresión del preparado antihistamínico. La mejoría se estableció rápidamente, a pesar de la edad del enfermo, la cual hacía temer un curso más prolongado.

7-IV. Hemograma: H. 4,6  $\frac{95}{1'03}$ ; L. 4.700.

$\frac{48}{19} \quad \frac{0}{0} \quad \frac{29}{5}$ . Los neutrófilos presentan fuertes alteraciones irregulares.

Mielograma: Reticular plasmática, 1; reticular linfoide, 3; macroblastos, 6'8; normoblastos, 36'6; mieloblastos, 0; promielocitos, 0; mielocitos neutrófilos, 26; mielocitos eosinófilos, 1'8; metamielocitos, 14'2; neutrófilos en banda, 1; neutrófilos segmentados, 1; linfocitos, 8'2; monocitos, 1.

Además del tratamiento citado, se practicó una transfusión de 200 c. c.

Los siguientes hemogramas muestran el progresivo restablecimiento hematológico, que hubo que vigilar más cuidadosamente por la edad del paciente.

12-IV. H. 4,57  $\frac{95}{1'04}$ ; L. 5.900.  $\frac{38}{17} \quad \frac{40}{0}$

$\frac{40}{2}$  ligeras alteraciones en la serie neutrófila.

19-IV.	H. 5,07	$\frac{104}{1'02}$	L. 8.400.	$\frac{73}{1}$	$\frac{0}{0}$
$\frac{22}{4}$ .	Sin alteraciones.				
2- V.	H. 5,13	$\frac{102}{1}$	L. 6.100.	$\frac{49}{6}$	$\frac{5}{0}$
$\frac{36}{4}$ .	Sin alteraciones; V. S. G. 12 (80).				

El enfermo, totalmente restablecido, continúa bien y curado de su dermatitis.

### Comentario

En los cuatro casos referidos los medicamentos que desencadenaron la agranulocitosis fueron, en tres, derivados del pirazol (piramidón, antipirina, butazolidina) y en uno de la piperidina («Soventol»). Entre los preparados que últimamente se han citado como agentes agranulocíticos se hallan las hidantoínas, estreptomycin, cloromicetina y la clorpromazina.

En la observación segunda queda bien demostrada la acción del fármaco al reproducirse la crisis cuando la paciente reanudó el tratamiento con «Bronchisan».

Se comprueba la frecuencia mayor en el sexo femenino (tres casos por uno masculino), así como la edad más afectada (mayor de los 30 años). Cabe destacar la aparición de los brotes en la época fría del año.

Una consecuencia interesante para el médico de cabecera es la necesidad de practicar sistemáticamente un hemograma frente a un cuadro febril con manifestaciones

bucofaríngeas (amigdalitis) que no ceden con el tratamiento habitual.

El laboratorio establece el diagnóstico de agranulocitosis, debiendo separar la forma aguda, como los casos estudiados, generalmente de origen tóxico-medicamentoso, de las formas subagudas o crónicas de etiología más oscura. En las formas agudas es característica la desaparición absoluta de los granulocitos en la fase inicial del proceso; en las formas crónicas la leucolisis no es tan completa.

Como dato curioso citaremos la ausencia de neutrófilos y picocitos en el frotis del exudado amigdalár, hecho que llama la atención.

El mielograma nos servirá para descartar una posible anemia aplásica o panmieloptosis, en la cual, además de afectarse en mayor o menor grado la serie granulocítica, se hallan interesadas las series roja y trombocítica. También es útil en el diagnóstico diferencial de ciertos casos de leucemia aguda. En cambio, y de acuerdo con nuestro compañero VIVES MAÑÉ, no pueden deducirse datos pronósticos de la imagen del mielograma, ya que ésta es una expresión de la fase del proceso y depende del momento en que se verifica la punción medular. Tampoco la ausencia de eosinófilos en el hemograma puede interpretarse como de pronóstico menos favorable.

Es asimismo característica la imagen de los neutrófilos que se hallan en el hemograma al hacer

su reaparición; no sólo se observa una marcada desviación a la izquierda, con mielocitos inclusive (reacción leucemoide), sí que también intensas alteraciones de las granulaciones protoplasmáticas (tamaño e intensidad de coloración y de la cromatina nuclear) que dan la impresión de un proceso tóxico.

La V.S.G. está siempre muy acelerada.

Actualmente, se admite una patogenia inmunológica para explicar estas formas de agranulocitosis aguda, habiéndose demostrado, en algunos casos, la presencia de leucoaglutininas en el suero del enfermo.

Sin embargo, las técnicas de determinación de leucoaglutininas no se hallan del todo refinadas para estar seguros de sus resultados (ROTSTEIN y colaboradores).

Se cita como síntoma ocasional cierto grado de ictericia por hepatitis (FARRERAS), que fué comprobada en uno de los casos. ROTSTEIN y colaboradores también la señalan

en un caso de agranulocitosis por clorpromazina.

Con la terapéutica sulfamídica y sobre todo, con el descubrimiento de la penicilina, el pronóstico de la enfermedad ha variado totalmente. Las transfusiones sanguíneas contribuyen con los preparados hepáticos y vitamínicos a la normalización del hemograma. Todavía es discutida por algunos la conveniencia del tratamiento con ACTH y cortisona (o sus derivados). ROTSTEIN y colaboradores opinan que en estas formas agudas, de origen medicamentoso, la leucolisis tiende a desaparecer espontáneamente y que la normalización del hemograma tiene lugar igualmente a los 7 ó 10 días. Sin embargo, nosotros tenemos la impresión, a la vista de los datos de las historias clínicas, que dichos medicamentos hormonales acortan notablemente la duración del proceso, pudiendo establecerse que la reaparición de los granulocitos en el hemograma ocurre del cuarto al quinto día con dicho tratamiento.

#### BIBLIOGRAFIA

FARRERAS VALENTÍ y PEDRO PONS. Enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. Salvat, editores. Barcelona.

ROTSTEIN J., FRICK P. y SCHIELLE, B. (1955): Arch. Int. Med., 96, 781.

VIVES MAÑÉ, J. (1956): Anales de Medicina, 42, 18.