

## HEMATOLOGIA GEOGRAFICA (\*)

Ac. Prof. Dr. Alejandro Arce Queirolo

Cuentan las historias que en el Antiguo Egipto, no lejos del legendario Nilo y en los lindes del desierto, se levantaba una estatua, la cual, por misteriosas leyes físicas, cuando las tinieblas de la noche iban cediendo ante la claridad de un nuevo día, emitía un extraño sonido, como saludando al alba. Por eso le llamaban Hijo de la Aurora. Pero las leyes físicas que explicarían el fenómeno no son misteriosas, y la Geografía, que marca las condiciones climáticas de la zona, determinaba el acontecimiento: la ubicación de la imagen entre la aridez del desierto y la humedad de las orillas del río, ante la desaparición del frío intenso de la noche dando lugar al calor deslumbrante del día, característicos de las áreas desérticas de Africa del Norte, hacían que la piedra de la estatua, de partículas contraídas por el frío y la subsiguiente dilatación por el calor del sol, produjeran ese ruido o sonido tan bellamente interpretado por la leyenda.

Así como la Geografía crea un mito, las circunstancias geográficas de las distintas zonas de la tierra, crearon, a través de los tiempos, factores externos que constituyen las condiciones climáticas y que incluyen la temperatura, la altitud, la humedad, las lluvias, las corrientes de aire, el calor del sol, la presión barométrica, etc. Así también crearon las características geotípicas y fenotípicas de las diversas razas: la negra del Africa, la amarilla del Oriente asiático y su derivada la cobriza de América y la raza blanca o indoeuropea o caucásica, y que se transmiten por generaciones por un particular carácter hereditario, marcado a través de los siglos por circunstancias geográficas.

Es que la geografía marca rumbos a la historia desde que el mundo es tal. Grandes movilizaciones humanas, crearon, con sus grandezas de un día y sus miserias en el siguiente, la formación de grandes imperios que se apagan y dan lugar a otros que lucen y también desaparecen, pero que se destacan en la historia de los tiempos. Grandes acontecimientos históricos son determinados

---

(\*) Trabajo presentado en Sesión Extraordinaria de la Academia de Medicina del Paraguay de fecha 13 de setiembre de 1990.

por circunstancias geográficas que se desencadenan e influncian desde las épocas más remotas.

De todos los seres vivos, la especie humana es la que ha sufrido las influencias ecológicas más diferentes pues desde muy pronto ha invadido la biósfera en su totalidad. Desde los tiempos más remotos se encuentran grupos humanos en todas las zonas de la tierra, no sólo en los climas templados sino en aquellas zonas con climas de excepción: calores intensos, tierras desérticas, altas montañas, floresta tropical y costas marítimas, no habiendo medios, por más inhóspitos que fueren, que se le hayan escapado. La especie humana, pues, se encuentra así ante múltiples situaciones fisiológicas y patológicas que difieren unas de otras por las respuestas que ellas requieren: termorregulación, circulación, respiración, acciones enzimáticas, etc.

Desde el punto de vista ecológico es cómodo distinguir tres climas característicos: a) el clima físico, que comprende el conjunto de todos los elementos físicos de la Naturaleza: temperatura, calor del sol, altura, humedad del ambiente, precipitaciones pluviales, estados de ionización del aire, etc., b) el clima biológico: que corresponde a la asociación de especies animales y vegetales que habitan en un medio homogéneo y se condicionan mutuamente (biocenosis). Aquí se incluyen los parásitos animales (protozoos y vermes), vegetales (microbios), hongos y virus. Este clima biológico, en gran parte condicionado por el clima físico, está formado, en su mayoría, por el ambiente patológico, sobre todo infeccioso, alimentario, etc., que tienen una repercusión profunda sobre la estructura hematológica de la población. c) el clima étnico o psicosocial que corresponde a la organización de la sociedad desde los tiempos más remotos hasta la actualidad.

Todas estas nociones han sido inspiradas por los trabajos del Prof. Jean Bemard (1) (2), Profesor de la Facultad de Medicina de París, quien estableció el capítulo de Hematología Geográfica, aseverando que cada población tiene un "perfil hematológico" particular, ligado, por un lado, a su "stock" génico, es decir hereditariamente transmisible, y, por otro, a factores del medio ambiente. Los caracteres normales o patológicos están bajo el control de la información genética de una parte, y de las exigencias del medio por otra. Este perfil, que rige en Hematología: equilibrio gene: medio ambiente, existe para todos los aparatos y sistemas que constituyen el ser vivo, y podría, por lo tanto, bien hablarse de una nefrología geográfica, de una enterología geográfica, etc. Pero es la Hematología la que en realidad ha tomado, en este dominio, un avance sobre otras ciencias de la Biomedicina por el hecho mismo de la naturaleza de la sangre: tejido líquido en el que se puede determinar innumerables factores genéticos y que es altamente sensible a las condiciones del medio; en las células de la sangre y en su ambiente líquido se expresan las modificaciones que se engendran ante alteraciones del medio interno, sean de origen hereditario o de causas adquiridas.

La Hematología Geográfica examina dos series de factores: la primera serie corresponde a la estirpe genética, heredada de antecesores lejanos: es la Hematología Etnológica; algunos de estos factores se remontan más allá de la hominización y han llegado hasta nosotros en el curso de múltiples etapas evolutivas sin sufrir modificaciones notables. La segunda serie corresponde a factores del medio ambiente, los cuales ejercen una presión selectiva permanente. Si esta presión no varía durante un largo período, ella conduce a modificar el perfil genético de una población, por secuestación de genes favorables y eliminación o subeliminación de genes desfavorables. Estos procesos traen finalmente un estado de "adaptación" del individuo al medio, que se ha convenido en llamar la adaptación genética, fruto de la selección natural, constante e irreversible: uno de sus ejemplos más notables es dado por las poblaciones de las grandes alturas, donde los habitantes permanentes de la zona muestran la instalación de un equipo óxido-reductor para compensar el problema del medio ambiente pobre en oxígeno, y muestra cómo, a través de los tiempos, un parámetro ecológico (altura y pobreza de oxígeno) conduce a la instalación de un parámetro genético (cambios enzimáticos) que lleva a un mejor aprovechamiento del oxígeno, con cifras de elementos rojos de la sangre que no difieren de las cifras normales de individuos que viven en las tierras bajas. Esos individuos sufrieron un fenómeno progresivo de adaptación, fenómeno genético de instalación "paso a paso", a través de múltiples generaciones sucesivas. Es el caso de los Aymaraes, que viven en las altas planicies de los Andes, entre los 4 y 5.000 mts. de altura. Ellos están adaptados y la poliglobulia en ellos no existe porque viven, desde hace milenios, en los altos de los Andes. A estas alturas el ambiente parasitológico y bacteriano es extremadamente pobre, y los individuos han perdido, en parte, la capacidad de sintetizar rápidamente ciertas inmuno-globulinas. De modo que transportados a las tierras bajas, serán sometidos a múltiples presiones parasitarias y microbianas, y estos sujetos, reaccionando mal, estarían condenados a desaparecer.

Los habitantes de las tierras bajas, en cambio, cuando suben a las tierras altas, pobres en oxígeno, sufren una "poussée" poliglobúlica inmediata, y se establece en él la sinmatología clínica del mal de las alturas o mal de puna; la poliglobulia le permite oxigenar correctamente sus tejidos a expensas de un "gasto" energético inmediato elevado. Este fenómeno es la aclimatización o habituación, que es reversible, que no reposa sobre bases genéticas directas, contrariamente a lo que ocurre con el habitante permanente de las tierras altas; por eso aquellos, al volver a descender a tierras bajas, sus cifras de hematies y de hemoglobina vuelven a sus cifras normales.

Al considerar la Hematología en su aspecto geográfico propiamente dicho, es posible distinguir: 1) La hematología tropical, situada en la zona trópic-ecuatorial, zona caliente y húmeda del globo que favorece la pululación de las especies macroscópica y microscópicas. En ella la lucha por la vida alcanza su

máxima agudeza, y la humedad permanente asegura la perennidad de los huéspedes vectores y de un ambiente patológico muy marcado, lo que trae la presencia de países generalmente todavía en vías de desarrollo, mal armados para luchar contra las grandes endemias y donde habitan cerca de las tres cuartas partes de la humanidad.

Dos hechos merecen ser retenidos en este capítulo: a) la frecuencia de los síndromes hematológicos por agresión biológica: anemias parasitarias, eosinofilia y los síndromes carenciales, especialmente las anemias ferroprivas, y b) la frecuencia de las anomalías genéticas (hemoglobinas anormales y mutaciones enzimáticas). 2) La Hematología desértica, es muy diferente de la hematología tropical, el desierto, situado lo más a menudo en zonas cálidas y secas, por el hecho de su aridez es poco compatible con las exigencias de la vida. Aparte de algunos animales altamente adaptados a este severa ecología, el hombre es el único primate que se aclimata fácilmente, gracias a cierto contexto natural, a la vida desértica.

Aquí hay que distinguir dos tipos de poblaciones: a) los nómadas, que estrechamente ligados a sus rebaños de donde sacan lo esencial para su nutrición, no cesan de recorrer vastas extensiones buscando pastos; ellos presentan, en general, un estado de salud satisfactorio. Los síndromes hematológicos aquí son raros. b) Los habitantes de los oasis que viven en islotes de microclima más o menos húmedo cuyas fuentes de agua son capaces de asegurar la existencia, sufren, sea de endemias permanentes o epidemias y la hematología del oasisano es, a menudo, en miniatura, la hematología del hombre tropical. 3) La Hematología de altitud: La mayor parte de las altas montañas habitadas están situadas en la zona tropical, pero aquí el clima es poco favorable a la vida "espontánea". El hombre puede vivir voluntariamente en esta ecología y por milenios, como ocurre en los Andes y en las montañas del Himalaya. Existen pocos síndromes hematológicos de origen biológico, a consecuencia de un ambiente pobre en agentes patógenos de toda clase. Ya hemos hablado de la poliglobulia de altitud que se presenta en los sujetos que viven en tierras bajas y suben al Altiplano, lo cual no ocurre en las poblaciones autóctonas de las zonas altas que han sufrido ya el proceso de adaptación. 4) La Hematología de la zona templada es la mejor estudiada en las obras clásicas. Normalmente allí se encuentra poco o nada de agresión biológica. Los síndromes carenciales, en cambio, son frecuentes y su repartición es geográfica, pero sobre todo de naturaleza económico-social. Se nota un aumento regular de los síndromes hematológicos por agresión tóxica, de los procesos malignos, más aún si se admite, como parece razonable, el origen viral de la mayoría de las leucemias y linfomas. 5) La Hematología de las zonas frías (círculos polares, sobre todo el del Norte) corresponde a regiones muy poco pobladas, en la que los indígenas, notablemente adaptados a las condiciones ecológicas del Polo Norte, no presentan absolutamente síndrome carenciales. 6) La Hematología de importación, debida a migraciones, desde tiempo pasados y en la actualidad, es

cada vez más frecuente en Europa y en los países de América, especialmente en los Estados Unidos. Constituyen verdaderos síndromes de Hematología exótica, traídos por sujetos que han vivido especialmente en zonas tropicales. Se encuentran así síndromes eosinofílicos; anemias lo más a menudo parasitarias a protozoos o helmintos; reintroducción endémica de ciertas enfermedades: paludismo, por ej.; síndromes hematológicos carenciales, y por fin, son frecuentes las hemoglobinemias anormales y las hemonobinemias por insuficiencias enzimáticas.

Pero también candidatos a enfermedades hematológicas importadas se encuentran entre los habitantes propios de un país que han estado en el extranjero, sea por motivos de trabajo o como turistas, en visitas de corta duración en países tropicales; mismo una escala aérea de algunas horas basta, a veces, para contaminar a un individuo virgen, de una afección.

Después de estas generalidades sobre Hematología geográfica, de sus diferentes capítulos hemos escogido el de la distribución geográfica de las afecciones hematológicas en los distintos países de la Tierra. Nos referimos solamente a aquellas que tienen una distribución geográfica bien definida, por caracteres del medio ambiente o por un carácter genético, en determinadas poblaciones o etnias.

Empezando por las enfermedades onco-hematológicas: Las leucemias agudas y crónicas, mieloides o linfoideas y los linfomas malignos, afectan a todas las razas: blanca, negra o amarilla, pero hay algunas diferencias importantes en la distribución geográfica y frecuencia.

En la mayoría de los países los Linfomas representan una fracción pequeña del total de los tumores, con la notable excepción de las zonas de Uganda, Kenia y Nigeria, en relación con la elevada proporción del Linfoma de Burkitt en esas áreas de endemia malárica. Datos recientes (1985) sugieren que en el Oriente Medio (Arabia Saudita y Kuwait) la incidencia de tanto los Linfomas malignos no Hodgkin como los Linfomas de Hodgkin es superior que en los países occidentales y, sobre todo, en los del Lejano Oriente donde los linfomas son relativamente muy poco comunes: los japoneses tienen incidencia particularmente baja, como también de Leucemias linfoideas crónicas, como veremos más adelante. Los individuos de raza negra en los EE.UU. tienen una incidencia variable pero consistentemente menor que en los de raza blanca, sin que sea clara su dependencia con influencias genéticas o ambientales (8c).

Una marcada elevación de la frecuencia en individuos de raza judía se ha observado en Israel, EE.UU. y en el Reino Unido, que podría estar asociada con una etnicidad este-europea. La mayor diferencia en la distribución del Linfoma de Hodgkin entre los países desarrollados y los de poco desarrollo, corresponderían a los tres modelos de distribución establecidos por Correa y O' Connor en 1971 y asociados a desarrollo socio-económico (8c).

Hasta el modelo histológico de los Linfomas no Hodgkin y de los Hodgkin presentan variaciones geográficas. Las formas de linfomas foliculares representan una amplia proporción de Linfomas no Hodgkin en Europa y en los EE.UU., en tanto que las formas difusas son más comúnmente vistas en niños y adultos en países en desarrollo. También para los Linfomas de Hodgkin, la forma esclero-nodular es el subtipo predominante en los países occidentales, mientras que subtipo de celularidad mixta es típicamente encontrado en las series de países no occidentales (8c).

Tres circunstancias, en relación con la distribución geográfica y la frecuencia de ciertas leucemias y linfomas, merecen ser destacadas.

En primer término, la leucemia linfática crónica es mucho menos frecuente en los países del Lejano Oriente que en los países occidentales (3) (4), mientras en gran mayoría de los países la LLC es la forma más común de leucemia crónica; (con escasa diferencia con los que así no opinan y se inclinan por la leucemia mieloide crónica); en cambio entre los japoneses y otros asiáticos la incidencia anual corresponde a mucho menos de la décima parte: de 25 a 30% entre los blancos europeos y norteamericanos (promedio 25%) y entre los negros de los EE.UU. en S. Francisco y Detroit (35%), el promedio de Japón es de mucho menos del 10%. Esta característica persiste en los japoneses emigrados a los EE.UU. y en sus descendientes, de generación en generación, lo que sugiere que la baja frecuencia de la LLC en el Japón es de origen genético antes que ambiental. El bombardeo atómico de Yokohama y Nagasaki, no produjo, entre los sobrevivientes, ningún aumento en el número de LLC (5).

En segundo término, Uchiyama, T. y colaboradores en 1977, describen un síndrome linfoproliferativo, caracterizado como una malignidad linfoide agresiva a la que llamaron Leucemia a Células T del Adulto (ATL) (6), y que afecta en forma endémica a cientos de japoneses que habitan en el distrito de Kyushu y áreas adyacentes, en la isla más sud-occidental del archipiélago japonés. También en forma endémica se lo encuentra en negros residentes en el Caribe y en la zona rural del sub-este de los EE.UU. Es una enfermedad transmitida por un retrovirus del Tipo C: el virus linfotrópico de las células T humanas (HTLV-I) (5). La asociación etiológica entre este virus y la ATL, se basa parcialmente en evidencias sero-epidemiológicas. En la zona citada: distrito de Kyushu, el 26% de la población normalmente es seropositiva para el HTLV-I, el cual aparece como contagioso pero débilmente productivo. Por eso el 98 o 99% de los pacientes con dicha prueba positiva, no manifiestan ningún signo ni síntomas de ATL y son considerados como portadores capaces de transmitir el germen. Estudios epidemiológicos han mostrado que el HTLV-I es endémico en otras áreas de Oriente: Taiwan y Okinawa, así como en la cuenca del Caribe, el Sur-este de los EE.UU., el NE de Sudamérica y en Africa Central. Asimismo, otros casos de ATL han sido descritos en una cohorte de japoneses americanos en Hawaii y casos esporádicos de la enfermedad se han reportado en EE.UU.,

Gran Bretaña y el continente europeo. La ATL a pesar de sus similitudes con la T4-CLL hallada esporádicamente en todo el mundo, es diferente de la segunda en naturaleza y etiología.

Es interesante recordar que hay otros retrovirus pertenecientes a esta familia: el HTLV-II encontrado en unos pocos casos de Leucemias a Células Pilosas a linfocitos T, y por fin el HTLV-III aislado de una gran proporción de pacientes con pre-SIDA o SIDA (7).

La tercera circunstancia digna de tenerse en cuenta en el capítulo geográfico de las leucemias y linfomas, es el tumor descrito por Denis Burkitt (8a) en 1957, en nativos de Uganda y que se conoce con el nombre de Linfoma de Burkitt o Linfoma africano (8b) muy frecuente en niños: corresponde al 50% de los tumores infantiles, al 18% de los tumores linforreticulares (8c) y es de mayor frecuencia en el sexo masculino (13,3 por 100.000) que en el femenino, en proporción de 2:1; se extiende en la costa Oeste del Nilo en Uganda, y en Kenya, en una amplia zona que atraviesa el Africa vecina del Ecuador, en lugares donde la temperatura mínima es mayor de 26° C. y la precipitación pluvial mayor de 500 mm al año. La forma endémica se extiende a Papua, Nueva Guinea e Indonesia; es rara en altitudes mayores a 1.500 mts. donde la temperatura cae por debajo de 16° C.

Esta distribución geográfica y la aparente importancia de temperatura y humedad, sugerían la intervención de un agente infeccioso, probablemente transmitido por un insecto vector (9). Asimismo, la distribución peculiar según las edades, que aumenta bruscamente desde el segundo año de vida y disminuye al iniciarse la adolescencia, ha sugerido que el tumor podría ser una respuesta rara a una infección viral, frecuente productora de inmunidad. Morfológicamente se caracteriza por una mezcla de células indiferenciadas con una constelación de grandes fagocitos pálidos que dan el aspecto de un cielo estrellado. Clasificado histológicamente como un linfoma difuso, se tiene las más extensas y conclusivas evidencias de que este tumor a células B pobremente diferenciadas, es causado por un virus (10), el virus de Epstein-Barr (EBV), que es un miembro de la familia Herpes, y que también se encuentra en la mononucleosis infecciosa, enfermedad autolimitada en la que las características células linfoblastoides son también células B transformadas; pero en esta afección dichas células no significan oncogenicidad, pues para ésto se necesitan acontecimientos moleculares adicionales.

Burkitt ha sugerido que la distribución geográfica del linfoma corresponde a la distribución hiperendémica del paludismo; como la proliferación malárica estimula intensamente la proliferación linforreticular al mismo tiempo que suprime las funciones de las células T y de los macrófagos, la malaria puede ejercer una acción proliferativa sobre un aparato inmune, ya genéticamente inestabilizado por la estimulación del virus de Epstein-Barr.

Un linfoma con los cambios clínicos y sobre todo histológicos del linfoma de Burkitt "americano" o no africano (11), que difiere del prototipo africano en la distribución geográfica, que en forma esporádica se extiende prácticamente a todo el mundo; en la incidencia edad-específica: el Burkitt africano se desarrolla entre los 2 y 16 años de edad (en media 7 años) y en el esporádico es generalmente varios años más tarde; en las localizaciones anatómicas, ya que en el Burkitt endémico hay un característico síndrome de tumores extraganglionares afectando los maxilares (88% de los pacientes africanos y en sólo 15% de los casos esporádicos) (12) y las vísceras abdominales: riñón, ovarios, y estructuras retroperitoneales especialmente, mientras en los casos esporádicos se origina en las placas de Peyer y en los ganglios mesentéricos para luego ubicarse en las zonas foliculares de células B de los ganglios abdominales y periféricos. La invasión de la médula ósea ocurre antes, y mucho más a menudo, en el linfoma "americano", que en el linfoma africano (20% versus 5%). La gran velocidad del crecimiento tumoral, en cualquiera de los tipos de linfoma de Burkitt los hacen muy vulnerables a la terapéutica, pero especialmente en el tipo africano (13), en que usando altas dosis de ciclofosfamida, se tiene una curación del 20% al 50%.

Otra diferencia importante entre las 2 formas del linfoma de Burkitt (el endémico y el no endémico), y seguramente la principal (14), es que la basta mayoría de los casos africanos (más del 80%) derivan de un clono neoplásico con hallazgos de célula B positivas para el EBV; mientras que en los casos no endémicos son EBV-negativos en su gran mayoría (menos del 10% son positivos).

En dos aspectos ambos linfomas coinciden (5): 1) una translación recíproca que envuelve el brazo largo de los cromosomas 8 y 14 han sido detectados en una alta proporción de tumores de Burkitt tanto de origen africano como no africano, independientemente de si son o no positivos al virus de Epstein-Barr, y 2) los linfomas de Burkitt, tanto endémico como esporádicos tienen histológicamente la misma apariencia, derivan de células linfocitarias B y tienen el mismo potencial explosivo de proliferación.

Otra afección asociada con el virus de Epstein-Barr (5), es el linfoepitelioma o carcinoma nasofaríngeo, consistente de células epiteliales anaplásicas abundantemente infiltradas con linfocitos, más frecuentemente visto en el sudeste asiático, particularmente entre los chinos de Cantón. Es susceptible a la radioterapia y tiene título elevado de anticuerpos contra los antígenos de Epstein-Barr.

Las anemias constituyen un capítulo muy importante de la Hematología Geográfica. Comprenden anemias de caracteres morfológicos diversos como son las anemias microcíticas e hipocromas, las anemias macrocíticas de tipo megaloblástico y las anemias de carácter hemolítico; estas últimas, a su vez,

pueden tener un carácter ecológico, en relación con el efecto de factores extrínsecos, o un carácter genético, en relación con factores hereditarios y étnicos.

1) Miembros de la familia Ancylostomatidae: el *Ancylostoma duodenale* y el *Necator americanus*, producen una parasitosis que, por pérdida de sangre, determinan una anemia microcítica e hipocroma que puede ser de carácter severo. Ha sido una de las enfermedades de mayor índice en los climas húmedos y calientes desde tiempos muy remotos, solamente excedida por la malaria y la desnutrición en la producción de la miseria humana y las pérdidas económicas. Este verme se fija hundiendo su cabeza profundamente en la pared intestinal mediante órganos cortantes bucales, provocando por esto pérdidas de sangre local en la parte mordida, y "ordeñando" la sangre gracias a potentes bombeos peristálticos de su esófago (100 a 120 succiones por minuto), sangre que el parásito aprovecha en parte y el resto es eliminado por el orificio cloacal en la luz del intestino delgado (15). Mediante el uso de radioisótopos se estima que alrededor de 0,03 ml. de sangre por verme por día puede perderse en la infección por el *N. americanus* y de 0,2 ml. por verme por día en el caso del *A. duodenale* (16).

El *A. duodenale* o anquilostoma del Viejo Mundo, es esencialmente un parásito del Sur de Europa (15), Italia, Sicilia, Cerdeña, España, Austria, Hungría, Yugoslavia y Bulgaria, así como la costa norte de Africa, S. de la India, S. de la China, en el Japón y entre los aborígenes de Australia. En tiempos más recientes, la inmigración de familias infestadas a partir de áreas endémicas, ha introducido en el *A. duodenale* en muchas regiones donde el *N. americanus* es o ha sido el verme humano predominante. Así aparece, sobrepuesto al *N. americanus*, en el S. de la India, Birmania, Malaya, Filipinas, Indonesia, Polinesia, Micronesia y en el Africa portuguesa, localidades donde es invariablemente menos común que el *N. americanus*.

Esta misma superposición ocurrió en Centro América, la zona costera de la América del Sur, desde el N. en el Golfo de Méjico hasta la altura del Río de la Plata. En cambio, en la costa pacífica de la América del Sur es el verme predominante. Soper cita, en el Chaco Paraguayo, la presencia de *A. duodenale* entre las tribus indígenas autóctonas (15).

El *Necator americanus* (15) fue descrito en 1902 por Stiles, examinando especímenes de Texas en los EE.UU., dándole la denominación que hasta ahora es válida. Aparentemente no es indígena de la población amerindia, sino que fue introducida del Africa. Al *Necator* (de *necare*: matar; es el matador o "asesino" de América) se lo encontró ampliamente distribuido en todo el S. de los EE.UU., las islas del Caribe, América Central y del Sur en toda su región Norte y Central hasta el Río de la Plata. El *Necator americanus* es el anquilostomídeo predominante en Africa Central y del Sur, las zonas del sur de Africa, de Asia,

Melanesia, Polinesia, Filipinas, Indonesia y las costas norte y este de Australia. Stoll, en 1943, estimó que la cuarta parte de la población mundial sufría de la infección por estos vermes. Hoy en día, la cantidad de infestados ha disminuido enormemente por la intensa lucha efectuada por organismos internacionales de salud y por las oficinas sanitarias de diversos países.

2) Entre las anemias megaloblásticas que tienen una distribución geográfica definida está, en primer término la Anemia perniciosa o Enfermedad de Addison-Biermer (15). Es la insuficiencia secretoria de las células gástricas parietales por su atrofia, lo que conduce a una falta de secreción del Factor intrínseco de Castle, lo que trae una absorción trastornada de la vitamina B12 conducida por los alimentos. Normalmente el factor intrínseco se amarra a esta vitamina para formar el Complejo FI: Vitamina B. Así cruza el medio proteolítico del intestino superior y en el ileon es captado por receptores ileales, que pasan la vitamina B12 al epitelio intestinal y de allí al plasma.

La afección es particularmente común en Suecia, Gran Bretaña, Dinamarca e Irlanda; en estas poblaciones de alto riesgo se encuentran 9 casos nuevos por cada 100.000 habitantes por año, y entre los escandinavos hay un 0,13% de afectados (17). En cambio es menos común en caucásicos de origen italiano o griego. Entre los negros y los indios americanos es muy poco frecuente, y como rarezas se han descrito en bantúes de Sud Africa, en orientales (hindúes y chinos) o en árabes en Kuwait.

Una anemia perniciosa idéntica a sus manifestaciones hematológicas y clínicas a la anemia de Addison-Biermer, puede ser producida por un cestode, el *Diphyllobothrium latum* o tenia botriocefálica, que con la *Tenia solium* y la *saginata* constituyen los cestodes más frecuentes que afectan a la especie humana (15). Es una tenia de 3 a 10 metros o más metros de longitud y con 3.000 o más segmentos o anillos. El hombre se infesta por sus hábitos alimentarios, comiendo carne cruda o poco cocida de peces de río (sollo o lucio, trucha, salmón). La tenia se aloja en el intestino delgado del hombre con su cabeza o scolex adherida al ileum y más raramente al yeyuno.

Es un parásito común en el norte de Italia (alrededor de los lagos), en Suiza y en Alemania; es muy frecuente en los países bálticos, especialmente en Finlandia donde el 3% de la población está parasitada y los peces comestibles fuertemente infestados. También es común en el delta del Danubio y en los EE.UU. y en Canadá, alrededor de los grandes lagos. Se ha demostrado la presencia de salmones infestados en los grandes lagos del S. de Argentina y Chile.

El parásito puede producir una anemia botriocefálica, pero el número de casos es muy pequeño comparado con el número total de individuos infestados. El 70% de los casos reportados de anemia perniciosa botriocefálica se encuentra en Finlandia, (15), presentándose en el 1,9 al 3% de los portadores del verme,

en donde por razones genética, la población tiene una predisposición a la Anemia Perniciosa. La Anemia Perniciosa Botriocéfálica se produce por la alta afinidad que tiene el parásito por la vitamina B12. Los vermes, sobre todo los de cabeza alojada en el yeyuno, por competición, están en condiciones de usurpar la cobalamina robando al paciente este nutriente vital antes que el Complejo FI: vit. B12 alcance los sitios de su absorción en el ileum (18).

3) Entre las anemias hemolíticas, a) la esferocitosis hereditaria es la más común de las afecciones hemolíticas hereditarias entre la gente de países del norte europeo. Muy común en Suecia, Dinamarca, Islandia y Gran Bretaña, y en sus descendientes es una afección especialmente reconocida en la raza blanca, es poco común entre los individuos de raza negra, pero ha sido encontrada aún entre los Bantúes. En los EE.UU. se encontró una incidencia en el nacimiento de por lo menos 220 casos por cada millón de habitantes (17).

Esta afección, sin embargo no está restringida a ninguna raza en particular, en nuestro país tenemos en estudio y tratamiento 6 familias, de antepasados al parecer ibéricos y/o guaraníes. La enfermedad es transmitida con carácter autosómico dominante por padre o madre, pero la penetración puede ser incompleta.

b) Entre las afecciones hemolíticas adquiridas por infección parasitaria, en primer término, tenemos el paludismo o malaria. Antes de la segunda guerra mundial las 2/3 partes de la población mundial tenía malaria. Entre 1956 y 1968 un programa global para la afección llevada a cabo por la Organización Mundial de la Salud y grandes campañas de saneamiento en diferentes países, dominó la enfermedad en las 3/4 partes de las áreas maláricas iniciales y la erradicó en la mayoría de las zonas templadas, descendiendo en general a sus niveles más bajos en la década del 70 (5), en que se erradicó la malaria en la mayor parte de las zonas templadas.

Pero en los últimos 15 o 20 años, hubo en el mundo un alarmante resurgir de esta antigua enfermedad, debido, entre otros factores, a la emergencia de mosquitos resistentes a los insecticidas y por la aparición de *P. falciparum* resistente a las drogas en América Central y del Sur, Asia, Africa y Oceanía (5). En los EE.UU. la malaria desapareció alrededor de 1950, encontrándose en ese país solamente casos importados, la mayoría introducidos por soldados venidos del Vietnam, que es cuando la prevalencia fue más alta; se encuentra actualmente unos 200 a 500 casos nuevos por año, la mayoría importados (5).

El Africa tropical es el mayor foco de malaria en el mundo, siendo el *P. falciparum* la especie predominante, de alta mortalidad en niños; es también prevalente en el SE de Asia (15).

El *Pl. vivax* puede ser transmitido a temperaturas ambientes menos elevadas que el *P. falciparum*, y tiene, por eso, un predominio que se extiende por países de zonas templadas: India, Pakistán, Bangladesh, Sri Lanka y también prevalente en América del Sur, SE de Asia y Oceanía.

El *P. Ovale* reemplazó al *vivax* en el Africa del Oeste afectando a gran parte de toda Africa, porque los negros de estas áreas tienen el fenotipo del grupo sanguíneo Duffy negativo (Fy-). Los hematíes que no poseen este determinante, son invulnerables al *P. vivax*. Por eso el 90% de los negros del Africa Occidental son resistentes al mismo, así como sus descendientes afincados en otras regiones del mundo (5).

El *P. malariae*, aunque ampliamente distribuido, tiene una baja incidencia, estando ausente o es relativamente poco común en zonas de endemia a *Pl. vivax* o *falciparum*. Es en Africa Central y Occidental donde la fiebre cuartana producida por *P. malariae* es un problema clínico y de salud pública de importancia (15).

c) La bartonelosis o Enfermedad de Carrión (5); producida por la *Bartonella Bacilliformis*, es una enfermedad bifásica, que comienza con un cuadro infeccioso francamente hemolítico, de comienzo abrupto y alta mortalidad (40% de pacientes no tratados morían, antes de la época del uso de los antibióticos). La fase aguda en los sobrevivientes es autolimitada y corresponde a la mal llamada fiebre de la Oroya. Le sigue un período quiescente y a los 3 o 6 meses se inicia la segunda etapa: la verruga peruana, con aparición de múltiples hemangiomas miliares o nodulares, que luego curan espontáneamente. La enfermedad recrudesció cuando se trabajaba en la construcción del ferrocarril de Lima a La Oroya. El nombre actual de las afecciones es enfermedad de Carrión, quien demostró la unicidad de éstas dos afecciones, inoculándose extracto de verruga peruana y falleciendo de Fiebre de La Oroya. Es una afección transmitida por flebótomos, especialmente el *Phlebótomus verrucarum*. La ecología de este vector es responsable de la delimitación geográfica de la afección, pues él vive entre los 700 y 1.500 metros de altura en las laderas de los Andes en el Perú, Ecuador y Colombia. No existe la enfermedad en La Oroya, que se encuentra situada a más de 4.000 mts. de altura en los Andes, de donde es mal llamada Fiebre de Oroya, ya que en esta ciudad esta enfermedad nunca ha sido contraída (19).

d) La babesiosis o piroplasmosis (5), es una afección hemolítica poco común del hemisferio norte, especialmente en Norteamérica, semejante a la malaria a *falciparum*. A partir de 1957, se han descrito casos de babesiosis humanas restringidas a islas y áreas costales del NE. de los EE.UU., en California, Francia, Irlanda y Escocia (5). Es causada por varias de las 71 especies conocidas del hematozoario del Género *Babesia*, especialmente de la especie *microtis*, transmitidas por la picadura de garrapatas duras de los Géneros *Dermacentor* é *Ixodes*. Estas adquieren el germen de lauchas silvestres. En la circulación humana, los esporozoitos penetran en el interior de los hematíes, adquiriendo formas anulares semejantes a los merozoitos del *P. Fanciparum*. Este ciclo asexual es el único que presenta a la *Babesia* en el hombre, no siendo evidente en él la formación de gametos.

e) Las anomalías hereditarias de la hemoglobina, particularmente de su núcleo proteico globina, llamadas hemoglobinosis, se dividen en dos grupos: en primer término (grupo a), corresponde a las alteraciones estructurales de la globina y en segundo término (grupo b), que corresponde a las alteraciones de la regulación de la misma fracción hemoglobínica.

Hay 3 hemoglobinas normales: la hemoglobina A (HbA) que comprende el 96 a 98% de la Hemoglobina normal del adulto. La hemoglobina F (HbF) o hemoglobina fetal corresponde a la vida fetal y a la infancia muy precoz, siendo reemplazada en el primer año de vida por la HbA, de modo que la HbF constituye menos del 1% de la hemoglobina en el adulto. La hemoglobina A<sub>2</sub> corresponde del 2 al 4% de la hemoglobina total del adulto. La HbA tiene dos cadenas alpha y dos beta (alpha A<sub>2</sub> - beta A<sub>2</sub>); la hemoglobina F tiene dos cadenas alpha y dos cadenas gamma (alpha A<sub>2</sub> - gamma F<sub>2</sub>), y la hemoglobina A<sub>2</sub> tiene dos cadenas alpha y dos cadenas delta (Alpha A<sub>2</sub> - Delta A<sub>2</sub>).

A las hemoglobinas anormales con alteraciones estructurales (grupo a.), en las que hay una mutación genética a nivel de los genes de estructura, esto conduce a una modificación estructural de la molécula de hemoglobina dando lugar a hemoglobinas anormales. A éstas, se les fue dando, sucesivamente a su descubrimiento, el nombre de letras en orden alfabético: C, D, E, G, etc., hasta llegar a la HbQ, momento en que por la gran cantidad de hemoglobinas anormales descubiertas, se suspendió el sistema, de modo que desde la R (exceptuando la HbS que es la hemoglobina de la Sicklemia) y desde la T a la Z, no hay denominaciones con letras, por la gran cantidad de hemoglobinas anormales que se describen con frecuencia. Se las designa desde entonces con nombres geográficos (ciudades, distritos, provincias, hospitales, etc.), o que pueden ser la región nativa del sujeto problema o el lugar del descubrimiento; mas raramente el nombre de la persona portadora. Así se habla de hemoglobina Punjab, Hb. Kenia, Hb. Lepore, etc. ; hay actualmente cerca de 400 hemoglobinas anormales identificadas hasta el año 1987. A este grupo se lo denomina Hemoglobinosis o hemoglobinopatías verdaderas.

En el grupo b, cuando hay una mutación genética a nivel de los genes reguladores, no ocurre una modificación de la estructura de la Hb., sino una modificación de las cadenas polipeptídicas alpha, beta, gamma y delta, que son sustituidas parcial o totalmente por otra cadena de polipéptidos. A este grupo pertenecen las talasemias, mejor llamadas los estados talasémicos. Aquí hay una modificación cuantitativa de una o más de las cadenas de polipéptidos, y no una modificación cualitativa, como ocurre con las hemoglobinopatías propiamente dichas y citadas anteriormente en el grupo a.

1.- Hemoglobinosis o Hemoglobinopatías verdaderas: Estas hemoglobinosis varían en frecuencia considerablemente según la ubicación geográfica y según los grupos raciales.

a) **La hemoglobina S** es ciertamente la más común de todas las hemoglobinas anormales. Su presencia produce la sicklemia o sicklanemia o anemia a hematíes falciformes o drepanocitosis. Se observa esencialmente en la raza negra y, accesoriamente, en la blanca. Se estima que de 2 a 3.000.000 de negros son portadores de la enfermedad en el estado homocigota (sicklanemia) y 4.000.000 son heterocigotas (sicklemia) (20). Se la encuentra particularmente en todo el Africa ecuatorial, en una ancha zona extendida de costa a costa (incluyendo la isla de Madagascar), por debajo del desierto del Sahara y limitada al sur por los ríos Kunene y Zambesi (5); la mayor concentración está en el centro y el oeste, en una zona que incluye a Nigeria y Ghana por un lado y a Gabón y Zaire por el otro. En estos focos hay tribus en las que el 40 a 50% de los individuos poseen el gene; extendiéndose excéntricamente a partir de estos centros, hay series de progresivamente de menor incidencia. Una tasa de 15 a 20% es común en partes de estas zonas, pero con considerable variación de una tribu a otra, y es así que sólo un 2% de la tribu Hanmíticas porta el gene, comparado con el 19% de los bantúes. La Hb. S también se encuentra en los habitantes de Arabia Saudita, y en los de la zona centro-oriental de la India y en Sri Lanka (17)

En una tasa menor se encuentra en los contornos del Mediterráneo, generalmente como un "rasgo" (heterocigota): sur de Italia, Cerdeña, Turquía, y especialmente en Grecia, donde se ha demostrado que hasta el 32% de los habitantes de ciertas aldeas muestran el fenómeno de la sicklemia (17).

En otras zonas geográficas se encuentra en descendientes de pueblos que han emigrado de las regiones citadas, como ocurre con los negros de América del Norte, Central y Sudamérica, y en el Caribe. En los EE.UU. la frecuencia menor se encuentra en el N., por la mayor mezcla racial, en tanto que en las poblaciones de Carolina del Sur se aproxima el 20% (17).

b) **La Hemoglobina E:** descubierta por Itano en la raza amarilla es la segunda más frecuente variante hemoglobínica, y el 80% de los genes Hb. E se encuentran en el SE. de Asia, afectando al 50% de la población de Tailandia Oriental (Provincia de Surin) y entre el 20 y el 45% en otras partes de ese país y en Cambodia, Laos y Birmania. La Hb. E se extiende al S. a partes de Indonesia (1% de la población total), pero es de baja incidencia en la India (hacia el Oeste) y en el SE. de China (5) (17) (20).

Se estima que 30.000.000 de individuos del NE. asiático serían portadores heterocigotas de esta hemoglobina y 1.000.000 de homocigotas; esta afección, por lo demás, trae en los homocigotas signos mínimos de anemia hemolítica, que no influyen sobre la salud, la procreación o la longevidad (5).

c) **La Hemoglobinosis C:** aparece casi exclusivamente en negros, y se la encuentra en una zona geográfica más pequeña y bien demarcada del Africa Occidental, con mayor prevalencia en el N. de Ghana y en la vecina región del

Alto Volta, donde el 28% de la población alberga el gene, con una rápida declinación de la incidencia en todas direcciones a partir de la región citada (5). En Nigeria, el río Níger parece actuar como barrera que corta la expansión hacia el Este (17).

En los EE.UU. el 2 al 3% de la población es portadora del gene (condición heterocigota) y es característicamente un estado asintomático; como afección, la hemoglobinosis C homocigota, presenta 22,5 casos por 1.000.000 de habitantes. La hemoglobinosis C está ausente en Europa y Asia (20).

d) **El doble heterocigotismo:** Es la herencia de un gene Hb. C de uno de los padres y de un gene Hb. S del otro (enfermedad a Hb. SC). Esta doble condición de heterocigota se encuentra preferentemente en Ghana y en el Nuevo Mundo; en Ghana la enfermedad es tan común como la sicklanemia y en ciertas regiones afecta como al 25% de la población. En los EE.UU. esta afección asociada tiene una frecuencia, entre los negros, de 1:833 nacimientos (17).

e) **La hemoglobina D Punjab:** produce una hemoglobinosis muy rara y se encuentra con mayor frecuencia entre los individuos de la etnia de los Sicks, del Punjab. También se lo encuentra en Irán y entre los negros norteamericanos, en una proporción de 0,4% en Carolina del Norte; esporádicamente en caucásicos a través del mundo y en Indios de los EE.UU. En los heterocigotas (rasgo Hb. AD) no hay anomalías clínicas, hematológicas o fisiológicas, y la enfermedad homocigota (Hb. DD) es rara y produce una muy leve anemia hemolítica, sin esplenomegalia, y con células en diana y esferocitos (5) (20).

2) **Las talasemias o síndromes talasémicos** (5) (17) (20) (21) (22): son anemias hemolíticas hereditarias e hipocromas debidas a una anomalía del funcionamiento de la regulación de la síntesis de la Hb. La estructura de las cadenas polipeptídicas es aquí normal en la secuencia de los aminoácidos que la constituyen, pero la síntesis de ellas es incompleta, parcial o totalmente, dando lugar a la síntesis reducida o ausente de una o más de las cadenas de polipéptidos.

Si existen 4 cadenas polipeptídicas: alpha, beta, gamma y delta, y teniendo cada una su propio sistema regulador, teóricamente debe existir 4 variedades de talasemia. Nos referiremos solamente a las talasemias beta y alpha, ya que las otras dos tienen un interés muy limitado.

La beta-talasemia es la más frecuente y la mejor individualizada de los estados talasémicos, y está caracterizada por la ausencia de la síntesis de las cadenas beta de la hemoglobina, ausencia que es total si el individuo es homocigota y parcial si es heterocigota.

La beta-talasemia homocigota da dos cuadros clínicos: la beta-talasemia mayor, peligrosamente severa y la intermedia que causa una anemia hemolítica moderada. La beta-talasemia heterocigota se manifiesta por la beta-talasemia

menor que es muy leve o asintomática pero con anomalías morfológicas prominentes de los hematíes; la otra forma heterocigota es la beta-talasemia mínima que no es detectable clínicamente, sino por deducción de estudios genéticos.

La beta-talasemia se encuentra en una extensa faja que comprende toda la cuenca del Mediterráneo (de ahí su nombre: Thalassos, que significa mar, en griego), y que sigue al este por el Asia hasta el Lejano Oriente. Es muy común en Italia y Grecia; en Italia, especialmente en el delta del Río Po, donde, en ciertas comunidades cerca de Ferrara, se encuentran tasas tan alta como el 20%. Es también común en el extremo sur de la península itálica y en Sicilia, donde el 10% o más de los sicilianos son portadores, y en la isla de Cerdeña, en la que el 11 a 34 % son portadores.

También se encuentran altas incidencias en las islas de Chipre y de Malta. Se la ha reportado esporádicamente en el Norte y el Oeste de Africa, en la península Ibérica y en Córcega, lugares donde la frecuencia es menor.

Excepcionalmente se la ha descrito en países de la Europa septentrional, en pacientes sin antecesores mediterráneos u orientales.

En el cercano y en el Medio Oriente, muchos casos de beta-talasemia han sido reportados: Turquía, Irán, Siria, y han sido descrito entre los árabes de Arabia Saudita, y en Pakistán y en India, especialmente en Bombay, Calcuta y Madrás. También es muy común en el Lejano Oriente: Tailandia especialmente. En los negros de los EE.UU. se han descrito beta y alpha talasemias, pero la incidencia es baja y sus manifestaciones son habitualmente muy ligeras.

En cuanto a las alpha talasemias (5): deficiencia o ausencia de producción de las cadenas alpha, presenta 4 formas ó síndromes: 1) la alpha talasemia 2, heterocigota, que es un estado de portador silencioso; 2) la alpha talasemia 1, heterocigota, que tiene niveles de Hb. normales o ligeramente disminuido, y se lo encuentra, sobre todo, como todas las formas de alpha-talasemias, en el SE. asiático. 3) La enfermedad de la hemoglobina H. (Hemoglobinosis H). (17): es un severo defecto de la síntesis de las cadenas alpha, las cuales son reemplazadas por cadenas beta normales, formando la Hb. H que es una beta<sub>4</sub>, de aspecto clínico variable en intensidad. Es particularmente prevalente en el SE. de Asia, sobre todo en Tailandia donde se ha reportado una incidencia de 4,8 a 10%; también se lo encuentra en el Oriente Medio, Grecia y Chipre. Esporádicamente se lo encuentra en Cerdeña, Kuwait y en judíos yemenitas e iraquíes y en familias suecas o inglesas. No se han descrito casos de enfermedad en negros. 4) el cuarto síndrome alfa-talasémico es el de la Hb. Bart (5) (17), la cual es un tetrámero de cadenas gamma (gamma<sub>4</sub>); hay una ausencia de los 4 genes alpha de modo que ninguna síntesis de las cadenas alpha es posible, y esas 2 cadenas alpha normales son reemplazadas por otras 2 cadenas gamma. La forma homocigota de esta alpha-talasemia no es viable, y la muerte

generalmente sobreviene "in utero" hacia la semana 32 de la gravidez o muere en las primeras horas de vida, estando asociado, en un 80 a 90% de los casos a un hidrops fetal. Esta condición, la más devastadora de la talasemias, es ampliamente reconocida en el SE. de Asia, especialmente en Tailandia. Tampoco se ha descrito en negros el hidrops fetal de la hemoglobina Bart.

**3) Anemias hemolíticas causadas por deficiencias genéticas de enzimas glucolíticas:** La enzima más importante en este grupo es la glucosa-6-fosfatos de hidrogenasa (G6PD), enzima que cataliza el paso inicial del ciclo aerobio de las pentosas en el metabolismo de los glúcidos dentro del hematíe. Su falta trae una deficiencia del sistema de óxido-reducción en presencia de una agresión oxidante; es el trastorno metabólico ingénito más prevalente de los glóbulos rojos y afecta a alrededor de 100.000.000 de individuos (5).

Como consecuencia de una mutación genética se producen variantes de la G6PD que dan lugar a una enzima anormal, con propiedades anormales; es decir que no es la consecuencia de una cantidad disminuida de la enzima, sino una modificación cualitativa. De las 180 o más variantes conocidas hasta 1987, algunas funcionan normalmente pero la mayoría despliegan una actividad oxidoreductásica anormal, haciendo al hematíe vulnerable a la hemólisis oxidativa, provocada, por ejemplo, por la ingestión de ciertas drogas, como la primaquina que fue lo que condujo al descubrimiento de este trastorno. Cerca de 300 variantes han sido ahora caracterizadas por métodos standards y 100 más por otros procedimientos (23). El símbolo feno y genotipo de las variantes es Gd, que se antepone al nombre geográfico: Gd. Mediterráneo, Gd Cantón, etc., correspondiente al lugar del hallazgo. Muchas personas son portadoras sin ninguna expresión clínica (17).

La expresión clínica varía según las razas (5). En el individuo de raza negra se expresa siempre como una anemia hemolítica aguda por una toma medicamentosa: primaquina, sulfamidas, fenilhidrazina, nitrofaratoína, etc.

En el individuo de raza blanca da lugar a diversas manifestaciones: 1) La hemólisis aguda medicamentosa, que no difiere fundamentalmente de la del individuo de raza negra. 2) El favismo que sobreviene por la ingestión de la Vicia fava, habichuelas consumidas en todo el mundo, o, más raramente a la exposición al polen fava. 3) La ictericia neonatal, que no tiene evidencias de incompatibilidad inmunológica y no está relacionada con la ingestión de drogas ni en la madre ni en el hijo, y 4) más raramente, la anemia hemolítica crónica no esferocítica que aparece en pacientes con Gd Mediterráneo, en la infancia o en la niñez y desarrollan el cuadro hemolítico bajo condiciones de estrés (20).

La estructura y síntesis de la G6PD está codificada por genes localizados en el cromosoma X, en la proximidad de los genes para la hemofilia y la ceguera nocturna; de modo que la deficiencia en esta enzima se transmite de un modo recesivo ligado al sexo: lo reciben los varones hemizigotas y los transmiten las mujeres heterozigotas (17) (23).

Ampliamente repartida en el mundo, la tara afecta a los individuos de raza negra: 18 al 20% de los varones negros africanos, el 13% de los varones negros americanos, el 18,2% de los varones negros brasileños y tan sólo el 3% de los varones negros bantúes. Posiblemente el 20% de la población negra americana lo constituyen mujeres heterocigotas, para la transmisión de la afección en los varones (17).

Parece existir en todas las etnias de la raza blanca (20), pero el porcentaje de los individuos afectados de esta raza varía considerablemente según las zonas geográficas. Excepcional en Europa Occidental donde algunos casos han sido reportados en Gran Bretaña, Francia y Belgica, en aún menos común en el Norte europeo: 0,1%. Es frecuente en las poblaciones del contorno mediterráneo, particularmente en el S. de Italia, Sicilia y Cerdeña, lugares donde afecta aproximadamente al 30% de los individuos, en Turquía y en Grecia; en este último país la deficiencia ha sido encontrada en la mayor parte de su territorio, pero, especialmente en las tierras bajas. La deficiencia está muy desigualmente repartida entre las poblaciones judías: rara entre los askenasis (0,4%), es prevalente entre los sefardíes y entre los judíos orientales, tanto que entre los judíos kurdos el 50% o más pueden estar afectados.

En la costa mediterránea del Africa el porcentaje de individuos afectados varía según las regiones, pero en general es siempre débil: 2 - 3%. En el Asia, en el seno de ciertas poblaciones mongoloides, se han encontrado tasas elevadas en ciertas regiones de Tailandia (hasta el 33%) y en el Sur de China. Parece ser muy rara en los indios de la América del Norte (17).

Esperamos haber cumplido nuestro deseo de dar una perspectiva general de las estrechas relaciones entre los cuadros hematológicos y la distribución de los mismos con las diversas circunstancias geográficas en el mundo.

## BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

1. BERNARD, J. et Ruffié, J.: Progres de la Hématologie géographique. Actualités Hematologiques, 5<sup>eme</sup> serie: 3, 1971; masson, Paris, 1971.
2. BERNARD, J. et Ruffié, j.: Remarques sur l'Hématologie ethnologique. Actualités Hématologiques, 10<sup>eme</sup> série: 4, 1976; Masson, Paris, 1976.
3. GUNZ, F. W.: Leukemia, Chapter 3; in Gunz and Henderson, E. S., Ed., 4<sup>th</sup>, ed.; Grune and Stratton, Inc. N. York, 1983.
4. HEATH, C. W. J., in Cancer Genetics: pág. 892; Lynch, H.T., ed. 1983; Grune and Stratton Inc., 1983.
5. JANDL, J. H.: Blod, Textbook of Hématology, pages 159, 319, 320, 326, 330, 604, 607, 892, 917; Little, Brown and Co., Boston/Toronto, 1987.
6. UCHIYAMA, T. et al.: Adult T—cel leukemia: clinical and hematological features of 16 casos. blood 50: 481, 1977.
7. POPOVIC, M. et al.: Detection, isolation and continuous production of cytopathic

- retrovirus (HTLV—III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 224: 497, 1984.
- 8a. BURKITT, D. P.: A sarcoma involving the jaws in African Children. *Br. j. Srg.* 46:218, 1958.
  - 8b. OLWENI, CH. L. M.: Lymphomas and Leukemias, Part. 1: Tropical Africa, Vol. 10, Nº 3, pág. 874; *Clinics in Haematology*, 1981; W.B. saunders Co. Ltd., London, 1981.
  - 8c. HABERSHAW, J. A., Lauder, I.: Malignant Lymphomas, pág. 10-11; Churchill Liviegstone, London, ed. 1988.
  9. BURKITT, D. P.: Etiology of Burkitt's lymphoma—An alternative hypothesis to a vectored virus. *J. Nat. Canc. Ist.* 42:19, 1969.
  10. EPSTEIN, M. A. et al.: Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* I: 702, 1964.
  11. MANN, R. B. et al.: Non—endemic Burkitt's lymphoma. A B - cell tumor related to germinal center. *N. Engl. j. Med.* 295: 685, 1976.
  12. SARIBAN, E. et al.: Jaw involvement in American Burkitt's lymphoma. *Cancer* 53: 1777, 1984.
  13. COHEN, L. F. et al.: Acute tumor lysis syndrome. a review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. *J. Med.* 68: 486, 1980.
  14. MURPHY, S. B.: The lymphomas and Lymphadenopathy, in *Hematology of Infancy and Childhood*, Nathan, D. G. and Oski, F. A., Chapter 35, pág. 1094, 3rd edition, 1987; W. B. Saunders Co, 1987.
  15. FAUST, E. C. and Russell, P. F.: Craig and Faust's *Clinical Parasitology*, pag. 368-403, Lea and Febiger, ed. Philadelphia, 1957.
  16. ROCHE, M. and Lairisse, M.: The nature and causes of "hookworm anemia". *am. J. Trop. Med. Hy.* 15: 1029, 1966.
  17. WINTYROBE, M. M. et al.: *Clinical Hematology*, Chapter 15-20. Lea and Febiger, ed., 1974.
  18. SCUDAMORE, H. H. et al.: Absorption of Co 60 in man and uptake by parasites, including *Diphyllobothrium latum*. *J. Lab. Clin. Méd.* 57:240, 1961.
  19. SCHULTZ, M. G.: A history of Bartonellosis (Carrion's disease) *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 17:503, 1968.
  20. PIQUET, H. et al.: Sang, *Encyclopedie Médico-chirurgicale: Les hemoglobinosis vrais*, Tome 1, 13006, D10 pág. 8, 1970. *Les thalassemies*, id, id, pág. 11. Deficit in G6PD, id id., pag. 13. editions Techniques; 18, rue Segulier, Paris (6) France.
  21. KASASIAN, H. H.: The thalassemia syndromes: molecular basis and prenatal diagnose in 1990. *Seminars in Hematology* 27:209, July 1990.
  22. ANDERSON, H. M. and ranney, H. N.: Southeast Asian Immigrants: the new thalassemias in Americans. *Seminars in Hematology* 27:239, July 1990.
  23. BEUTIER, E.: The genetics of Glucose—6—phosphate Dehydrogehase deficiency. *Seminars in Hematology*, 27: 137, April 1990.