

José F. Restuccia Vera
Raúl Rodríguez Alasio
Gladys Chiessa de Kruse
Luis A. Torres de la Llosa

hipercoagulabilidad sanguínea y úlceras en miembros inferiores en una paciente con "enfermedad drepanocítica"

Trabajo de la Clínica Dermatológica del Hospital Central
(Prof. Adj. Luis A. Torres de la Llosa)

Los trastornos observables en la Enfermedad Drepanocítica, son en gran parte atribuibles a la coagulación intra-capilar. Las alteraciones de la coagulación evidenciadas por tromboelastografía constituyen otro factor favorecedor de las microtrombosis.

Los hallazgos realizados en oportunidad del estudio de una paciente, nos ha puesto frente a hechos biológicos poco conocidos que pueden aportar nuevos puntos de vista sobre el mecanismo y el tratamiento de las manifestaciones clínicas de la Drepanocitosis.

Las anemias por alteraciones del glóbulo rojo pueden estar condicionadas por tres factores distintos: modificación de la membrana globular (membranopatía), alteración de la composición de la hemoglobina (hemoglobiopatía) o por un defecto enzimático en el sistema energético del eritrocito (enzimopatía).

De estos tres grupos de globulopatías rojas (membranopatías, hemoglobiopatías y enzimopatías), la Anemia con células falciformes o Drepanocitosis (del gr. drepano: hoz) corresponde a una modificación en la estructura de la hemoglobina condicionada por una mutación génica. (1).

Como es sabido, en estos casos, el carácter patológico radica en la sustitución de un ácido aminado (a. glutámico) por otro (la valina) en la cadena polipeptídica de uno de los monómeros de la globina. (2).

Esta simple modificación estructural condiciona una alteración en las características fisiológicas del glóbulo rojo. Los hematíes poseedores de esta hemoglobina anor-

mal (Hb-S), en situación de hipoxemia, inofensiva para los glóbulos con hemoglobina-normal (Hb-A) sufren una modificación en su forma (falciformación) adquiriendo los aspectos de hoz, de navecilla o de hoja de acebo.

La drepanocitosis es la más seria y quizás la más estudiada de todas las hemoglobiopatías (2ª).

Conocida desde 1910 (3) en la población del continente africano, fue tipificada en 1916 por Cooley. En la actualidad la distribución geográfica de la Hb-S abarca varios continentes (4) aunque predomina en los grupos humanos de origen africano (40 % de la población del Africa Ecuatorial) su presencia en diversas razas del Viejo Mundo (Eurasia) plantea la interesante disyuntiva de la aparición multicéntrica de esta mutación o del entroncamiento ancestral común de razas muy distantes en sus biotipos actuales.

El fenómeno de la falciformación (5) (Emmel, 1915, 1917) (6), fue reconocido como hereditario por Huck (7) en 1923 al observarlo in vitro en el padre de un enfermo. Posteriormente se consideró como carácter mendeliano, autosómico y dominante (8). En investigaciones ulteriores (9) se separó por electroforesis la Hb.S, trabajo que fue el punto de partida del descubrimiento de la gran variedad de hemoglobinas anormales conocidas actualmente.

Si bien el carácter falciformación se presenta en el heterocigoto (falcinemia), su intensidad solo tiene trascendencia clínica en el homocigoto (falcianemia) donde se acompaña del cortejo sintomático que caracteriza la drepanocitosis (10).

La clínica del homocigoto (enfermedad drepanocítica o falcianemia) es bien conocida y ha motivado buenos trabajos de síntesis general (11). Es una enfermedad de la infancia: pocos pacientes llegan a la edad adulta.

Es común que los pacientes presenten un hábito asténico (12) con miembros largos y caderas estrechas, que sumado a su color amarillo verdoso configuran un aspecto bastante característico.

Los síntomas de comienzo son la debilidad general y la disnea a los que se suman luego la subictericia y la anemia.

Son frecuentes las crisis dolorosas abdominales, creando cuadros pseudo quirúrgicos, así como los dolores óseos reumatoideos.

El bazo y el hígado se encuentran agrandados en los niños pero raramente se aprecia esta anomalía en los mayores pues se opera un proceso de fibrosis que determina una disminución progresiva de esos parenquimas. La insuficiencia hepatocítica suele manifestarse en grado variable.

Es característica la insuficiencia cardíaca, sobre todo derecha, con cardiomegalia.

Mas raramente aparecen síntomas neurológicos (hemiplegia). Se han descrito también cuadros reumatoideos y de osteomielitis por infección agregada (*Salmonella*) sobre un substrato de focos de necrosis ósea localizados preferentemente en la cabeza femoral, evidenciados por el estudio radiológico (11).

Las úlceras en miembros inferiores (12*) son características de los pacientes adolescentes o adultos. Son raras en los niños. Se estima que el 50 por ciento de los enfermos acusan este síntoma. Las ulceraciones se sitúan en los tejidos que cubren ambos maléolos, invadiendo las zonas vecinas de la pierna y el pie. De aspecto poco característico, se destaca la bilateralidad y su localización yuxtamaleolar.

El cuadro hematológico muestra anemia en general moderada (3:500.000) aunque puede ser se-

vera (1:500.000) acompañada de aumento de reticulocitos (hasta 30 %). La fragilidad osmótica está poco alterada.

Es raro que aparezcan eritrocitos falciformes en los frotis de la gota recién extraída. La falciformación es generalmente provocada, determinando in vitro condiciones de hipoxemia durante un tiempo más o menos prolongado (13).

La fragilidad frente a noxas mecánicas está francamente aumentada. Se acentúa aún más en condiciones de hipoxemia local (estasis) o general (14), (15).

El estudio electroforético de la hemoglobina evidencia la ausencia de Hb. A., la eventual presencia en cantidades reducidas de Hb. F (hemoglobina fetal) y la existencia caso exclusiva de Hn,S (80 a 100 % de la hemoglobina total) (16, 17)

La anatomía patológica muestra el bazo fibroso con infiltración férrica y el hígado con fenómenos de eritrofagocitosis en las células de Kupfer así como dilatación de los capilares sinusoides ocupados por red de fibrina (18, 19).

La patogenia de los trastornos parece depender de una secuencia desencadenada por la falciformación. Este fenómeno, provocado por la cristalización o la gelificación de la hemoglobina, (15, 20, 21), se acompaña de otras modificaciones en la forma de los eritrocitos que además del aspecto en hoz se presentan filiformes o con forma de hoja de acebo.

Estas alteraciones en la forma se acompañan de un aumento de la fragilidad mecánica de los glóbulos y de la viscosidad de la sangre enlenteciendo el curso de la misma lo que aumenta la hipoxemia determinante de la falciformación.

Se crea así un círculo vicioso del que resultan las microtrombosis y la destrucción globular. Estos trastornos explican todas las manifestaciones de la enfermedad (22).

Las modificaciones morfológicas globulares dificultan el tránsito por los pequeños vasos ocasionando accidentes de "enganche" y microtraumatismos endoteliales que son el factor primordial de las microtrombosis y consecutivos microinfartos en los tejidos afectados.

Debe considerarse a la microtrombosis como el trastorno fundamental de la sintomatología.

En el enfermo homocigoto la falciformación ocurre en grados fisiológicos de desoxigenación en las condiciones liminares existentes en territorios con cierto enlentecimiento circulatorio, como sucede en el bazo o en los miembros inferiores.

El "enganche" entre los glóbulos anormales y la noxa endotelial facilitan la trombosis. También se ha encontrado un aumento del fibrinógeno y una elevación de la actividad trombotrófica del suero en condiciones especiales (23).

El tratamiento se basa en la indicación de las transfusiones y el reposo cuando la sintomatología lo exige. (24).

Los anticoagulantes (23) han sido ensayados. La esplenectomía solo se plantea frente a bazos no fibrosos con el fin de prolongar la vida de los glóbulos rojos transfundidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE

E. N. Edad: 20 años. Sexo: femenino, raza: negra. Estado civil: soltera. Trabajos domésticos. Cond. económica precaria. Habitat: rural. Buena alimentación. Pozo negro. Agua corriente.

Motivo de Consulta: Úlceras en miembros inferiores.

Enfermedad dermatológica actual.

Comienza a la edad de 7 años en región maleolar izquierda externa. Al poco tiempo en maléolo izquierdo interno. Hace dos años, las mismas alteraciones en maléolo interno, y luego externo del lado derecho. Evolución oscilante con períodos de regresión y extensión respondiendo al tratamiento local. Nunca sanaron completamente. Dolores en forma de pinchazos e intensos dolores continuos sin relación con la posición ni los movimientos. Nunca sangró, ni supuró (?). Exudación serosa. A veces prurito. Nunca hizo fiebre. En varias oportunidades observó adenomegalias dolorosas regionales.

Examen de las ulceraciones de pierna.

En ambas regiones supramaleolares de los dos miembros, úlceras

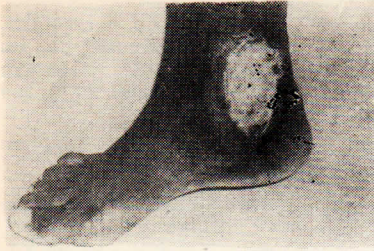


Fig. 1



Fig. 2

ras irregularmente alargadas en sentido vertical (Fig. 1. Fig. 2). Pie izquierdo: la más extendida ocupa la parte externa del cuello del pie, invadiendo la región dorsal del mismo, midiendo 10 cm. de largo por 6 cm. de ancho. Bordes formando un burlete carnoso de límites netos hacia el interior de la ulceración. Fondo: micromamelonado, con pequeñas hemorragias, telangiectasias, y supuración amarillenta recolectada en pequeñas anfractuosidades de la superficie. Subjetivamente, dolor espontáneo en las zonas adyacentes, acompañado de sensación de hiperestesia al tacto, menos en la región ulcerosa. En las adyacencias de las ulceraciones la piel se presenta hipercrómica; la epidermis delgada y la dermis con leve esclerosis. La región tibio-tarsiana de ambos miembros se presenta deformada por tumefacción ósea. Los movimientos de flexión de la articulación están casi abolidos. No hay signos de inflamación articular. Examen ganglionar: adenopatías crurales e inguinales duras e indoloras en ambos lados.

Antecedentes personales

Sarampión en la infancia. Consulta Médico por disnea a los 7

años; se le diagnosticó "corazón grande", e hígado grande con dolores. Desde niña cefaleas, zumbidos de oídos y mareos. Actualmente estos trastornos son menos intensos y esporádicos. Paliidez frecuente con episodios de sub-ictericia, coincidiendo con orinas coloreadas ("coca-cola"). Nunca tuvo decoloración de materias. Apetito conservado. No sintomatología digestiva.

Amenorrea primaria.

Antecedentes familiares

Padres no consanguíneos. Nueve hermanos. Uno mellizo, bivitellino, sano, no parecido a la paciente. Un hermano enfermo: pálido, con episodios de sub-ictericia ("enfermo del bazo"). Padres sanos. No sobrinos. No antecedentes patológicos conocidos en generaciones anteriores.

Examen general:

Paciente lúcida, algo pálida, levemente sub-ictérica. Hábito longilíneo, caderas estrechas, miembros largos. Pulso: 80pxm., P. A.: 13/7. Temperatura: 36,4. Respiración 22pxm. Tolera bien el decúbito. Boca y faringe: Hipertrofia amigdalina; lengua húmeda, algo saburral. Dentadura: numerosas caries. Cuello: se observan latidos venosos y arteriales. Igurgitación yugular. No se rellena de abajo a arriba. No hay hipertrofia tiróidea. Se palpan aorta y subclavias. Pequeñas adenopatías cervicales posteriores; sub-maxilares; axilares, inguinales acentuadas a izquierda y crurales.

No hay edemas ni cianosis. Aparato respiratorio: sin particularidades. Aparato circulatorio: choque amplio, punta en 6to. espacio, no hay frémitos. Soplo sistólico mesocárdico sin irradiaciones a los vasos del cuello ni a las axilas. Abdomen: pronunciada circulación colateral iliaca externa-mamaria externa. Vientre algo globuloso, no hay desplegamiento de la cicatriz umbilical. Se moviliza bien con la respiración. No se palpa bazo, pero se percute polo inferior a la inspiración profunda. Se palpa borde de hígado a un dedo por debajo y se percute en el quinto espacio intercostal. No se palpan masas anormales; fosas lumbares libres.

Sistema nervioso: reflejos osteo-tendinosos vivos; cutáneo abdominal, bien. No hay alteracio-

nes osteo-musculares de importancia, salvo las que serán descriptas a nivel de las lesiones de los miembros inferiores.

Evolución clínica: La paciente permaneció internada durante 4 meses. Fue mejorando progresivamente de las ulceraciones con alguna fibrícula ocasional. Además del reposo, se medicó localmente con lavados con Borato de sodio al 15 por mil y aplicación de ungüentos con antibióticos (Pantomicina) y Vitaminoterapia. Se dio de alta curada de sus lesiones cutáneas y algo mejor de la anemia.

ESTUDIOS PARACLINICOS

Orina: (5/4/72) V.: 3; D: 1010. Albúmina: Indicios, Elem. Anormales: Urobilina, No contiene otros elementos an. Sed.: Leucocitos, Cel. Planas.

Clicemia (7/3/72) 0,87 gr. por litro. Urea en el suero: 0,28 por mil.

Velocidad de S. G. (20/3/72) 1 h.: 22(-2 h.: 40, Ind. 21.

Reacciones serológicas de la Sífilis: Negativas.

Hemograma (14/4/72) (Q. F. Chiessa de Kruse) Gl. rojos; 2:000.000.

Hemoglobina 38%; Val. Glob.: 095, Gl. Blancos 9.200.-N.:47-E: 10-B:1% Lin.: 36½%; Non: 6%. En serie roja: marcada aniso poikilocitosis: gran cantidad de glóbulos falciformes. Eritroblastos 5% Reticulocitos 0,8%. Plaquetas sin particularidades.

Proteinograma electroforético: Valores relativos: Alb: 34%; Alfa 1:12%; Alfa 2:13%; Beta: 15%; Gama: 26%. Valores absolutos en gramos %: Alb: 2,40 Alfa 1: 0,84 Alfa 2: 0,91; Beta: 1,05; Gama: 1,80. Proteínas Totales 7 gr. %.

Resistencia globular: Mínima por encima de 0,50%; Máxima: 0,28%.

Sideremia: 66% (4/5/72).

Funcional hepático: Bilirubina Ind. 2mg27%. Bilirubina directa 0mg45%.

Bilirubina total 2mg73%. Colecterol total 1gr. 70%. Proteinemia total 6gr. 1%, Albumina 3,4%, Globulina: 1,7% índice A/G1,2 Timol: 3 u. Floc. (Mac-Lagan) Neg. Hanger: Neg.

Estudio colpocitológico (Dr. J. Mautone): Aspecto de extendido estrogénico de valores intermedios.

Electro cardiograma (Dr. Su-
zacq) Normal (20/4/72).

Electroencefalograma (20/4/72).
Normal.

Examen radiológico (Dr. Zer-
boni: 21/3/72): leve aumento de
los diámetros cardíacos. Cráneo
y clavículos s/p.

Estudio bacteriológico de exuda-
do de ulceración de pierna; De-
sarrolla estafilococo dorado pa-
tógeno coagulasa positivo.

ESTUDIO DE LA HEMOGLOBINA

a) Estudio de la solubilidad de hemoglobina reducida.

1) Test de la falciformación:
positivo.

2) Test de la gelificación de
Singer y Singer: positivo.

Estudio Trombodinamográfico.

1) Sangre Total (ST); - r: 7mms

k: 3

rts: k: 10 mms

am: 71 mms.

Indice de coagulación: 7.10

Indice Potencial Trombodiná-
mico: 82,0.

2) Plasma Rico en Plaquetas (PRP) -

r: 8 mms.

k: 5 "

r más k: 13 mms.

am: 71 mms.

Indice de coagulación: 5.46.

3) Plasma Desplaquetado (PDP);

Funcionalidad plaquetaria: NORMAL.

Observaciones: Constantes longi-
tudinales acortadas, constantes
transversales muy aumentadas e
índice de potencial trombodiná-
mico francamente aumentado.

Conclusiones: marcado síndrome
de hipercoagulación mixto (cromo-
métrico y estructural).

ESTUDIO DE LA HEMOSTASIS

Tiempo de recalcifi-
cación: 1 minuto, 30 se-
gundos, Nº de plaquetas
(200.000-400.000): 315.000
por mmc.

Morfología plaquetaria:
normal.

Agregabilidad plaqueta-
ria: normal.

Tiempo de coagulación
(Lee White) (5-10): 5 mi-
nutos.

Retracción del coágulo:
normal.

Lisis del coágulo en 24
horas: normal.

Tiempo de tromboplastina
parcial (TTP) activa-
do: 36 segundos.

Tiempo de Protombina:
14 y 1/2 segundos.

Por ciento de actividad:
82 segundos %.

Tiempo de Trombina: 14
segundos.

Fibrinógeno (300-400):
625 mgs. %.

Test de lisis de las eu-
globinas: normal.

Observaciones: Tests
globales de la coagulación,
hiperfibrinogenemia.

CONSIDERACIONES CLINICAS

La presencia de ulceraciones de
pierna bilaterales en una perso-
na joven no varicosa, de raza ne-
gra, de hábito longilíneo, con ane-
mia y sub ictericia impuso el exa-
men hematológico que llevó al
diagnóstico de Enfermedad Drepa-
nocítica.

Dermatológicamente es de des-
tacar la bilateralidad de las úl-
ceras, su extensión en superficie,
su poca profundidad, la mar-
ginación por un fino burlete le-
vemente elevado y la hiperpig-
mentación de la piel adyacente.
Estos caracteres clínicos son
compartidos por las ulceraciones
de otras anemias congénitas (Ic-
tericia Hemolítica congénita de
Minkowsky Chauffard o Esferoci-
tosis), siendo más raramente des-
criptas en la hemoglobinosis C,
en la Talasemia o en otras esple-
no hemonatías. Es en la **Enferme-
dad Drepanocítica** donde su fre-
cuencia es mayor y su aparición
más precoz. (Gendel) (12).

La buena evolución con el sim-
ple reposo ha hecho innecesario
otros intentos terapéuticos.

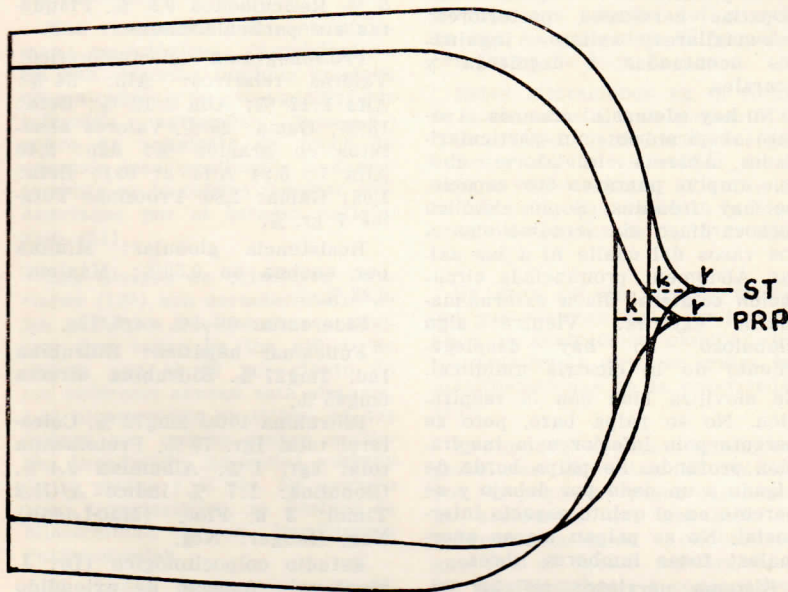




Fig. 3

Aspecto de los glóbulos rojos en el frotis
Deformaciones en hoz y hojas de acebo

CONSIDERACIONES HEMATOLOGICAS

El fenómeno de la falciformación es particularmente intenso en nuestra paciente, (Fig. 3). Lo habitual en estos casos es que sea necesario someter a los glóbulos a condiciones especiales de hipoxia (cámara cerrada) para que se produzca el fenómeno. Ello no fue necesario en este caso puesto que las alteraciones globulares se apreciaron en el extendido de la gota de la sangre inmediatamente de extraída.

Los estudios cualitativos para determinar las hemoglobinas presentes (met. Singer y Singer-Singer y Chernoff), las dosificaciones y los métodos electroforéticos (25) permitieron comprobar la ausencia de hemoglobina A., la presencia predominante de Hb. S. y pequeñas cantidades de Hb. F (Fig. 4).

El estudio de la hemostasis es el que aporta elementos de mayor interés, contrastando la poca expresividad de las pruebas cronométricas y ponderales habituales con las profundas alteraciones evidenciadas por el análisis tromboelastográfico (Tromboelastograma) (26).

Los controles habituales de la hemostasis muestran solamente un

leve acortamiento de todas las pruebas globales y moderado aumento del fibrinogeno. Las plaquetas son numéricamente normales.

En el estudio tromboelastográfico se comprueban importantes modificaciones. Como es sabido, el tromboelastograma muestra dos aspectos del fenómeno de la coagulación: el factor cronométrico (en relación con la rapidez de formación del coágulo) y el factor estructural (referente a la solidez y resistencia del coágulo formado) (27).

El factor cronométrico es estudiado en plasma rico en plaquetas (P.R.P.) y se manifiesta en el trazado por la distancia $r + k$ (ver figura). Es equivalente al tiempo de coagulación plasmática, analizado en este caso por un método muy sensible. El factor estructural es estudiado en sangre total descalcificada (S.T.) y se expresa en la precocidad de la divergencia de los brazos del "diapasón" de la figura tromboelastográfica.

El acortamiento de las constantes cronométricas (disminución de la distancia $r + k$) observados en esta enferma, se explica por la liberación de sustancias trombolíticas consecutiva a la hemólisis y a las lesiones de los endotelios por los glóbulos rojos irregulares y rígidos. Este aspecto ya ha sido señalado en esta afección. (23).



Fig. 4

Electroforesis en gel.

ARRIBA: Hemoglobina testigo.

ABAJO: Hemoglobina de la paciente. Ausencia de hemoglobina normal, presencia de hemoglobinas y pequeña cantidad de hemoglobina F.

Las modificaciones reveladas en el aspecto estructural del fenómeno de la coagulación son las más llamativas en nuestra paciente. Ellas se manifiestan por un marcado aumento de las constantes transversales del trazado tromboelastográfico (obtenido usando sangre total: S.T.).

Es habitual que las constantes transversales del trazado obtenido usando plasma rico en plaquetas (P.R.P.) sean mucho mayores que los obtenidos con sangre total (S.T.). La presencia de los glóbulos es un factor de disminución de la coagulabilidad estructural. Así lo demuestra la hipocoagulabilidad de este tipo observable en poliglobulias o leucemias, donde el aumento relativo del volumen globular disminuye la solidez del coágulo al aumentar los elementos corpusculares ajenos a su estructuración. En las anemias, por el contrario, la predominancia relativa de la cantidad de plasma determina un aumento de la coagulabilidad estructural al disminuir los glóbulos, habitantes no estructurantes del coágulo).

Las modificaciones del aspecto estructural de la gráfica de esta enferma deben atribuirse a causas diferentes del aumento de las sustancias tromboelásticas que sustentan la hipercoagulabilidad cronométrica. Los determinantes habituales de la hipercoagulabilidad de estructura (aumento del fibrinógeno y/o de las plaquetas) no se muestran en este caso como razones suficientes para la acentuada modificación. Esta es también mucho mayor que la apreciada en anemias de otro tipo.

La similitud de las figuras de las gráficas obtenidas con S. T. y P.R.P. insinúan la participación de las irregularidades globulares que al determinar un "enganche" entre los hematíes convertirían a éstos en elementos participantes en la estructura del coágulo y no en simples habitantes del mismo.

CONCLUSIONES:

Es generalmente aceptado que las microtrombosis son responsables de la mayoría de las alteraciones orgánicas observadas en la Drepanocitosis.

Cualquier factor que facilite la coagulación intravascular constituirá un elemento favorecedor de las trombosis capilares.

Las alteraciones observadas en el tromboelastograma muestran una importantísima hipercoagulabilidad de sustrato estructural presumiblemente en relación con el "engranaje" de los glóbulos rojos que facilita la formación de la red de fibrina.

El aumento de la actividad tromboelástica del suero, consecuencia de la hemólisis por fragilidad frente a los estímulos mecánicos o de las lesiones endoteliales por las irregularidades morfológicas de los hematíes, pueden determinar una variante del componente cronométrico del tromboelastograma, pero no explica la hipercoagulabilidad de estructura evidenciada en nuestro estudio.

Creemos aportar una prueba más del valor de las variaciones de la forma globular en la génesis de los trastornos en este tipo de anemia.

RESUMEN.

Se describe un caso de Drepanocitosis con úlceras en miembros inferiores donde se indican muy importantes alteraciones en el tromboelastograma que evidencia una hipercoagulabilidad sanguínea, fundamentalmente de tipo estructural.

RÉSUMÉ

On décrit un cas de Drépanocytose avec ulcères aux membres inférieures où l'on signale de très importantes modifications dans le tromboelastogramme qui montrent une hypercoagulabilité sanguine fondamentalement de type structural.

SUMMARY

A case of Drepanocytose with ulcers on the lower members is described. Very important alterations in the tromboelastogram are indicated which offer evidence of a hypercoagulability of blood fundamentally of a structural type.

BIBLIOGRAFIA

- HUNT, J. A. e INGRAM, V. M.: — "Allomorphism and clinical differences of the human haemoglobin A, S and C" *Nature*: 181:1062; 1958.
- INGRAM, V. M.: "Gene mutations in human hemoglobin: the chemical difference between normal and sickle-cell hemoglobin" *Nature* 180:326; 1957.

- DACIE, J. V. "The Haemolytic anaemias" Ed. Grune y Stratton, New York 1960.
- HERRICK, J. B.: "Peculiar elongated and sickle-cell shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia" *Arch. Int. Med.* 6:517; 1910.
- MOURANT, A.: "The distribution of the human blood groups" p. 4111 Blackwell Scient. Pub. Oxford 1954. (Cit. por Dacie).
- COOKE, J. E. y MEYER, J.: "Severe anemia with remarkable elongated and sickle shaped red blood cells and chronic leg ulcer" *Arch. Int. Med.* 16:644; 1915.
- EMMEL, V. E.: "A study of the erythrocytes in a case of severe anemia with" elongated and sickle shaped red blood corpuscles *Arch. Int. Med.* 20:586; 1917.
- HUCK, J. G.: "Sickle-cell anemia" *Johns Hopk. Hosp. Bull.* 34:335; 1923.
- TALIAFERRO, W. H. y HUCK, J. G.: "The inheritance of sickle-cell anemia in man" *genetics* 8:594; 1923.
- PAULING, L., ITANO, H. A., SINGER, J. J. y WELLS, I. C.: "Sickle-cell anemia, a molecular disease" *Science* 110:543; 1949.
- NOEL, J. V. "The inheritance of sickle-cell anemia", *Science* 110:64 1949.
- MARGOLIES, M. P.: "Sickle-cell anemia. A composite study and survey" *Medicine* 30:357; 1951.
- SMITH, E. W. y CONLEY, C. L.: "Clinical features of the genetic variants of sickle-cell disease" *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 94:289; 1954.
- GENDEL, B. R.: "Chronic leg ulcer in diseases of the blood" *Blood* 3:1283; 1948.
- HAHN, E. V. y GILLESPIE, E. B.: "Sickle-cell anemia. Report of a case greatly improved by splenectomy" *Arch. Int. Med.*: X 39:233; 1927.
- HARRIS, V. W., BREWSTER, H. H., HAM, T. H. y CASTLE W. B.: "Studies on the destruction of red blood cells: X The biophysics and biology of sickle-cell disease" *Arch. Int. Med.* 97:145; 1956.
- SINGER, K. y FISHER, B.: "Studies on abnormal hemoglobins V." *Blood* 7:1216; 1952.
- FENICHEL, R. L., WATSON, J. y ERICH, F.: "Electrophoretic studies of the plasma and serum proteins in sickle-cell anemia". *F. Clin. Invest.* 29:1620; 1950.

17. PAULING, L., ITANO, H. A., WELLS, Y. C., SCHROEDER, W. A., KAY, L. M., SINGER S. S. y COREY R. B.: "Sickle-cell anemia hemoglobin" *Science* 111:459; 1949.
18. EDINGTON, G. M.: "The pathology of sickle-cell disease in West Africa" *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 49:253; 1955.
19. WALTERS, J. H.: "Vascular occlusion in sickle-cell disease" *Proc. Roy. Soc. Med.* 51:646; 1958.
20. BESSIS, M., NOMARSKY, G., THIÉRY, J. P. y BRETON-GORIUS, J.: "Etudes sur la falciformation des globules rouges au microscope polaroid et au microscope electronique" *Rev. Hem.* 13:249; 1958.
21. PEROSA, L., RAMUNNI, M., BINI, L. y MANGARELLI, G.: "The genesis of sickle-cell morphology" *Acta haemat.* 18:255; 1957.
22. BAUER, J.: "Sickle-cell disease: pathogenic clinical and therapeutic considerations" *Arch. Surg.* 41:1344; 1940.
23. MCKELLAR, M. y DACIE, J. V.: "Thromboplastic activity of the plasma in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria" *Brit. J. Haemat.* 4:404; 1958.
24. CHERNOFF, A. J., SHAPLEIGH, J. B. y MOORE, C. V.: "Therapic of chronic ulceration of the legs associated with sickle-cell anemia" *J. Am. Med. Ass.* 155:1487; 1954.
25. HEER, E. E. y MARGNI, R. A.: "Electro e immunoelectroforesis" *Ed. G. F. Fernández. Bs. As.* 1971.
26. MARCHAL, G., LEROUX, M. E. y SAMAMA, M.: "Atlas de Trobodynamographie" *Service de Prop. Edit. Inf. Paris* 1962.
27. RABY, C. y VAIREL, E.: "Le double aspect de l'hypercoagulabilité" *Gaz. Med.* 4829; 1967.

