

11237
2el
37



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores

Hospital del Niño del Noroeste, DIF
Curso de Especialización en: **Pediatría Médica**

HEPATITIS Y ANEMIA APLASICA

TESIS RECEPCIONAL

Que para obtener el Título de
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a :
DR. LUIS ALBERTO DIAZ GODINEZ

Asesor:

Dr. Norberto Sotelo Cruz

Profesores del Curso:

Dr. Abraham Kattuz Tauaka

Dr. Roberto Garay Cabada

Hermosillo, Sonora. 1984

**TESIS CON
FECHA DE OBTENCION**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| | Pág. |
|----------------------------------|------|
| INTRODUCCION | 5 |
| OBJETIVOS | 7 |
| MATERIAL Y METODOS | 8 |
| RESULTADOS | 9 |
| DISCUSION | 11 |
| CONCLUSIONES | 23 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 24 |

I N T R O D U C C I O N

La hepatitis viral no es sólo una enfermedad exclusiva del hígado, si bien el daño hepático es la repercusión clínica más ostensible, pueden observarse también manifestaciones cutáneas, neuropsiquiátricas, cardíacas, renales, articulares, digestivas, pulmonares y hematológicas, aunque generalmente esta última no sea clínicamente conspicua, sin embargo, puede ocasionalmente - dominar el curso de la enfermedad.(1).

El virus de la hepatitis es capaz de atacar muchos tejidos tales como: intestino, riñón y médula ósea, entre otros (2,3) - en razón de sus efectos pancitotrópicos (1,3,4). Siendo la médula ósea y el hígado componentes del sistema reticuloendotelial, son dañados por agentes similares por lo que a menudo responden en forma conjunta ante una agresión.

Diversas formas de mielosupresión relacionadas a hepatitis viral han sido reportadas, ya desde 1883, Gram describe alteraciones en la morfología y dinámica del eritrocito (5), Achard y Loeper en 1901 mencionan leucopenia como hallazgo temprano en la hepatitis viral (6).

Previo a 1955 la hepatitis viral no era reconocida como -

causa de anemia aplásica y/o insuficiencia medular, sin embargo a partir de los reportes de Lorenz y Quaiser (7) en ese año, se le ha reconocido como causa potencial.

En las dos últimas décadas se ha venido informando de un número cada vez mayor de casos de mielosupresión total o en cualesquiera de sus líneas celulares, siendo el estudio más importante el documentado por Hagler el cual recopiló 193 casos de anemia aplásica relacionados a la hepatitis viral.(8).

Actualmente la literatura médica mundial reporta más de 200 casos de anemia aplásica secundario a hepatitis viral (8,9)

Como la anemia aplásica puede presentarse después de agentes terapéuticos químicos, ionizantes e infecciones bacterianas o virales, el incremento a la exposición a drogas y agentes químicos a menudo dificultan evaluar la alta incidencia de la misma.

Cerca del 50% de anemias aplásicas adquiridas son clasificadas como idopáticas, esto es debido que la etiología no puede ser determinada a pesar de los amplios recursos diagnósticos.

MATERIAL Y METODOS

1.- Reunir cuando menos 25 casos de pacientes que hayan padecido hepatitis viral.

2.- Los pacientes deberán reunir los criterios clínicos y de laboratorio para ser considerados con infección por el virus de la hepatitis, (aún y sin cultivo del virus).

3.- Se descartarán todos aquellos pacientes con antecedentes inmediatos de infección previa, así como exposición a fármacos, ionizantes y otras sustancias potencialmente mielotóxicas.

4.- Se tomarán en sangre periférica Biometría Hemática --- (Hb, Reticulocitos leucocitos) y plaquetas, con intervalo de 2 semanas a partir del inicio de la enfermedad, hasta completar 4 muestras, (2 meses).

5.- Se efectuará Frotis de Médula Osea a aquéllos pacientes que muestren alteraciones significativas en cualesquiera de las series de sangre periférica.

6.- A los resultados obtenidos se les dará tratamiento estadístico.

RESULTADOS:-

De los 25 pacientes sometidos al estudio, 10 (40%) escaparon al control.

Por lo anterior sólo 15 pacientes (60%) completaron el -- protocolo de estudio.

Diez pacientes fueron del sexo femenino y cinco del sexo -- masculino, con un rango de edad comprendido entre 1 y 15 años.

Diez pacientes presentaron descenso del nivel de hemoglobina (mediana 0.63 gr./dl), dicho descenso ocurrió en todos los -- casos (100%) durante la 3a. semana (2da. muestra). A este fenómeno se le dio tratamiento estadístico efectuándose prueba de -- significancia estadística, calculándose con T de Students de -- muestras independientes pareadas - 1a. y 2a. muestra, por lo -- cual se tomaron 14 muestras pareadas con 14 grados de libertad siendo el valor encontrado de p 0.05.

En cuatro casos se observó recuperación de la curva de hemoglobina a partir de la 5a. semana y en 3 casos en la 8a. sema na. En los restantes se mantuvo el descenso.

A 9 de los 15 pacientes a quienes se le efectuaron cuenta de reticulocitos, esta se mantuvo baja, - menor de 0.5% - en 5 pacientes.

En ninguno de los casos se presentaron alteraciones en la serie granulocítica ni megacariocítica;

A ninguno de los casos se efectuó médula ósea (frotis) - por no haber indicación para la misma.

DISCUSION:

Varias formas de supresión hematopoyética han sido descritas en la hepatitis viral. Los pacientes con hepatitis frecuentemente tienen moderada anemia, cuenta baja de reticulocitos y modestos cambios megaloblásticos. Moderada neutropenia y linfocitopenia seguida de linfocitosis con linfocitos reactivos son comunes en los estadios tempranos de esta enfermedad -el 75% de los casos en las primeras nueve semanas -. Kivel revisó los cambios hematológicos y enfatizó la frecuencia de leucopenia, linfocitosis atípica, acortamiento de la vida de los globulos rojos y macrocitosis de esta enfermedad.(1).

Mucho menos se ha escrito acerca de los cambios plaquetarios en la hepatitis, en la cual la cuenta de las mismas ha sido considerada normal. Conrad (3,4) encontró una modesta trombocitopenia periférica en sus pacientes, así como también otros investigadores.(10).

Existen algunos casos descritos de trombocitopenia sintomática y asintomática (11,12), pero la frecuencia de su ocurrencia no ha sido subrayada.

En adición a las anomalías hematológicas comunes mencionadas, tanto la agranulocitosis, anemia aplásica, trombocito

penia, infrecuentemente pueden complicar o dominar el curso de la hepatitis viral por otra parte benigno.

Excepto para la linfocitosis atípica la cual está relacionada a la enfermedad viral per se, todas las demás alteraciones hematológicas pueden ser vistas en hepatopatías crónicas o subagudas debidas a cualquier causa (1,13), por lo cual la enfermedad hepática independientemente de su etiología a menudo se asocia con disturbios de la función hematopoyética. Estos mecanismos pueden actuar en cada una de las células circulantes o en cada uno de sus predecesores medulares.

La anemia aplásica ha sido descrita en asociación con enfermedades virales aparte de la hepatitis viral, como; rubiola, dengue y encefalitis equina venezolana, como también ha sido atribuida al uso de diversas drogas diferentes al clorafenicol el cual es conocido como causa de anemia aplásica en 1 de 20 mil casos (14), las cuales son hepatotóxicas y/o mielotóxicas. La aplasia en muchos de estos casos no tiene una relación muy clara y parece ser idiosincrática. Por último la exposición a agentes los cuales son primariamente hepatotóxicos como el halotano pueden llevar a aplasia transitoria eritroidea (15). Esta estrecha relación entre el hígado y médula ósea y la frecuencia coincidente de disfunción de ambos tejidos, sugieren que los de

fectos en la función hepática cualesquiera que sea la causa, pueden llevar a anomalías hematopoyéticas.

Existen observaciones adicionales las que por último re-- fuerzan la relación entre hepatitis y anemia aplásica. Inex-- plicable anomalía funcional y hepatoesplenomegalia pueden -- ser encontrados en pacientes con anemia aplásica, con manifiesta disfunción hepática en más de la mitad de los casos en ausencia de conocimiento previo de enfermedad hepática. La ictericia es especialmente común en pacientes aplásicos durante el -- tratamiento y es frecuentemente atribuido a la hepatitis viral. Anomalías morfológicas hepáticas también son comunes. Sin embargo si estas anomalías funcionales y estructurales re-- presentan a la hepatitis se desconoce. Otros hallazgos hematológicos en la anemia aplásica incluyen, acortamiento de la vida del eritrocito, moderada anemia hemolítica o componente hemolítico y macrocitosis, todos los cuales son usualmente vistos en la hepatitis (16-17). La suposición que la hepatitis subclínica u otras enfermedades virales pueden ser responsables de los casos (porcentaje significativo) de anemias aplásicas idiopáticas ha ido incrementando su atractivo.

Hasta el momento los mecanismos de relación entre anemia -- aplásica y hepatitis no son claros, sin embargo hay evidencias

existentes que apoyan que sea considerada como una entidad nosológica.(8):

a) Deficiencias del hígado para suministrar nutrientes hematopoyéticos o destoxificar metabolitos intermedios o drogas - que se tornan mielotóxicas (1,18), Ejemplos: clorafenicol. b) - Incremento de la virulencia del virus o activación del potencial hematodepresivo por el genoma; c) Lesión viral directa - (20,21); d) Lesión cromosomal viral (20); e) Mecanismos autoinmunes iniciados por el virus (23,1); f) Suceptibilidad individual de base inexplicable (23,21).

Las deficiencias nutricionales relacionadas a la enfermedad hepática son explicaciones improbables para las complicaciones hematológicas, sin embargo la aplasia eritroidea ha sido -- asociada con Kwashiorker (24), deficiencia de riboflavina (25), y raramente a deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico (26).

Se conoce que la enfermedad afecta adversamente el tejido hematopoyético tanto a hombres como animales (27), no sólo el - virus de la hepatitis provoca esta afección. Anormalidades hematológicas ocurren en mononucleosis infecciosa y neumonía viral, así como crisis aplásicas que puede ser precipitada por - procesos infecciosos (28).

El virus de la hepatitis difiere en virulencia en cuanto al hígado y puede variar en su capacidad para invadir o deprimir la médula ósea, ya que las complicaciones hematológicas sólo sigan a una cepa viral hematodepresiva.

Infecciones experimentales en animales con el virus de la hepatitis murina (MHV-3) causan significativos cambios en sangre periférica, médula ósea e hígado (29). La concentración del virus en la médula ósea es alta y sugiere que los cambios hematológicos son producidos por la multiplicación viral activa en la médula (29). Los virus de la hepatitis murina también dañan membranas lisosomales, mitocondriales y también reticuloendoplásmico en las células hepáticas murina. Quizá la misma hepatotoxicidad y mielotoxicidad podría ser esperada si el humano fuera ocasionalmente o accidentalmente con el virus murino. La elevación de este tipo de anticuerpos (hepatitis murina MHV 1-4) ha sido encontrado en la población militar, sin embargo ninguna de estas personas que presentaron elevación de este anticuerpo no tenían datos clínicos de hepatitis y por lo que tampoco se efectuaron enzimas séricas. Por lo anterior queda la posibilidad de que tanto la hepatitis como la aplasia de médula ósea resulte de la infección de un agente viral no usualmente relacionado con la hepa

titis viral.

Un gran número de virus, incluyendo el de la hepatitis viral, se ha demostrado que produce lesión cromosomal en una --- gran variedad de tejidos y pueden causar daño en una o en células que normalmente no sostienen una replicación viral. Una gran variedad de anormalidades cromosómicas pueden ser produci das en leucocitos normales por la agregación de suero tomado - de pacientes con hepatitis en la etapa aguda. Cambios simila res pueden observarse en leucocitos periféricos 5 a 6 meses -- después de la hepatitis (30). También ha sido demostrado abe rraciones cromosómicas estructurales en la médula ósea de pa-- cientes durante los primeros 18 días de la hepatitis (31). La inhibición de la mitósis en los leucocitos de los pacientes -- con hepatitis ha sido ampliamente documentada (30,32). Los mecanismos exactos por los cuales los leucocitos actúan bajo circunstancias permanece obscuro.

Una teoría podría ser, es que el virus que invade la médula cause daño cromosómico el cual interfiera con la replica--- ción celular o la viabilidad. De tal manera que a mayor am-- plitud del daño cromosómico sería más intensa la no viabilidad de las células primitivas o madres. Con moderado daño cromo-- sómico podría continuar la replicación con afectación heredita

ria de suficiente anomalía cromosomal que resultaría letal para las células hijas. De este modo la naturaleza del daño cromosomal podría explicar la extensión y el tiempo de inicio de las complicaciones hematológicas de la hepatitis.(8).

Los estudios cromosómicos en anemia aplásica adquirida - no han enseñado anomalías, un posible incremento en células poliploides en varios casos, la presentación de 47 cromosomas, la presencia de 45X en el cariotipo de un tercio de células medulares, cromosomas extras o pérdida de los mismos, - 45 cromosomas con pérdida de un autosoma en el grupo C, trisomía 21, aneuploida y parcial endoreduplicación. Anormalidades en el grupo C (supernumerario) fue detectado en un paciente con anemia aplásica, que siguió a hepatitis. La ausencia de estudios cromosómicos sistemáticos en anemia aplásica idiopática y aplasias que siguen a hepatitis conllevan a ulteriores especulaciones. Estos estudios deberían efectuarse tempranamente en el curso de la enfermedad para que garanticen - los resultados, El leve aumento en la incidencia de anemia aplásica siguiendo a hepatitis en los hombres, queda inexplicable. La preponderancia en los hombres que desarrollan pancitopenias postinfecciosas es consistente con la presumible - elevación y/o incremento de la susceptibilidad masculina a la

infección en la población en general. Este aumento en la susceptibilidad se ha pensado que está relacionado a un locus genético en el cromosoma X en el cual está involucrada la síntesis -- de inmunoglobulina en el humano.

En la hepatitis puede haber producción de anticuerpos e inmunodepresión de severidad variada y duración (8). Muchos de -- estos anticuerpos tienen reactividad cruzada con diferentes tipos de tejidos, inclúyense el hígado y los glóbulos rojos (como acontece en la aplasia eritroidea autoinmune por mecanismo de -- citotoxicidad a los eritroblastos).

La estimulación o depresión simultánea podría llevar a la disfunción del sistema de reconocimiento del huésped siguiendo un ataque viral directo en la médula o una reacción cruzada llevando a aplasia medular.

La anemia puede ser inducida experimentalmente en animales mediante métodos inmunológicos (33). Puede ser desarrollada en niños inmunológicamente deficientes siguiendo a una t-transfusión como manifestación de injerto contra huésped.

Por último quizá uno podría explicar la interrelación entre estos dos desórdenes en base a una susceptibilidad indivi---

dual como previamente se ha mencionado. Tal concepto está en relación a una predisposición genética sugerida por pacientes gemelos que padecieron un síndrome similar al de aplasia eritroide después de infecciones comunes (34), mismas que pueden estar involucradas en la hipoplasia medular en el Síndrome de Fanconi (35) y de Blackfan-Diamond. Nagao y Mauer han reportado anemia aplásica inducida por clorafenidol en gemelos (36) y Yunis (37) ha postulado una predisposición bioquímica genéticamente determinada que involucran síntesis de ácidos nucleicos alterados en este tipo de aplasia, mismo que puede ser inducido por virus.

Se han reportado defectos bioquímicos en aplasia eritroide inducida por fenitoínas y en agranulocitosis inducida por clorpromazina (38), sin embargo no hay evidencia que sea un defecto genéticamente determinado (34). En conclusión no han sido encontrados defectos genéticos específicos en ninguno de los estados aplásicos.

En cuanto a nuestro estudio no podemos hablar de ningún tipo de mielosupresión, entre otros, anemia aplásica, el cual era el interés fundamental del trabajo, en realidad la muestra es pequeña, pero, aunque hubiese sido mucho mayor las posibilidades de encontrarla sería impredecible, ya que incluso

no se ha establecido el porcentaje de probabilidades de que ésta ocurra en determinado número de casos de hepatitis viral.

La anemia encontrada, así como la tendencia a la reticulopenia es compatible con los reportes de la literatura que desde principios de siglo vienen señalando de estos cambios hematológicos entre otros, que se suceden en la hepatitis viral.

Esta anemia puede ser atribuida, como lo refieren algunos autores (4), a un defecto extracorpuscular hemolítico con acortamiento de la vida del glóbulo rojo. También se ha mencionado a la depresión temporal de la médula ósea durante la fase preictérica de la enfermedad (usualmente señalada por leucopenia) siendo ésta causa factor más importante probablemente, que los mismos procesos hemolíticos señalados (4).

Se ha descartado la idea que el ataque al estado general causado por el mismo proceso infeccioso pudiera conducir a anemia.

No es posible analizar otras condiciones causales de estos cambios hematológicos más que los ya mencionados, porque las expectativas de especulación serían enormes y redundarían en las ya señaladas.

Merece comentario singular el alto porcentaje (40%) de pacientes que escaparon al control. Al respecto pueden sustentarse factores ligados al paciente, y los otros en relación al grupo de investigación. En cuanto a los factores inherentes al paciente que condicionan la deserción son: Escasos re cursos económicos que le impiden el desplazamiento a la unidad hospitalaria para la toma de la muestra, así como la incapacidad monetaria para cubrir la cuota de la misma; falta de cultura médica que los concientize de la naturaleza del estudio; -- irresponsabilidad manifiesta.

En los factores relacionados con el grupo de investigación propiamente dicho: se carece de apoyo institucional en equi--po, laboratorio y material humano, este último el más impor--tante porque es donde está la trabajadora social quien impide en forma importante la deserción a través de la localización y concientización del paciente y/o de los familiares de éste. Podrían mencionarse otros factores adversos no menos importantes que los ya referidos, no obstante la naturaleza de los mismos los hace obvios.

De tal manera no podrá llevarse a cabo ningún estudio de investigación por más rudimentario que sea, mientras no exista

compromiso formal entre las partes colaborativas.

C O N C L U S I O N E S :

1.- La muestra fue pequeña y con un alto porcentaje de -
deserción.

2.- No se encontró ningún tipo de mielosupresión.

3.- Se observó discreta anemia, misma que fue estadísti-
camente significativa (p 0.05).

4.- El predominio en cuanto al sexo fue de 1:3 femenino.

5.- Dicha anemia es parte de algunos de los trastornos -
hematológicos producidos por la hepatitis viral ya señalados
por reportes previos.

6.- No se encontraron otras anomalidades hematológicas
periféricas.

7.- Se carece de elementos humanos comprometidos para --
estos fines de investigación.

8.- El apoyo institucional es discreto para la gran for-
malidad de este tipo de estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:-

1. Kivel, R.M.: Hematologic aspects of acute viral hepatitis. Am. J. Dig. Dis., 6: 1017, 1961.
2. Conrad M.E.: Conjoint clinic on infectious hepatitis: J. Chronic Dis 19: 199-210, 1966.
3. Conrad M.E, Weintraub L.R., Schwartz F.D., et al: Viral hepatitis in Korea: Clinical observations and studies performed during prospective studies to obtain specimens for virologic culture. Prog Liver Dis. 2:395-401, 1969.
4. Conrad, M.E., Schwartz, F.D. and Young, A.A.: Infectious hepatitis A generalized disease. Am. J. Med., 37: 789, 1964.
5. Gram, C. (1883): Cited by Meulengracht, E., and Gerssem, H. Blood and bone marrow in infective subacute and chronic atrophy of the liver. Blood. 3:1416, 1948.
6. Achard and Loeper (1901): Cited by Cockayne, E. A. Catarrhal Jaundice sporadic and epidemic, and its relation to acute yellow atrophy of the liver. Quart. J. Med. 6:1, 1912.
7. Lorenz, E. and Quaiser, K.: Panmyelopathis nach hepatitis epidemica. Wien. Med. Wuchenschr., 105: 19, 1955.
8. Hagler L. Pastore R.A., Bergin J.J. Aplastic anemia - following viral hepatitis. Medicine (Baltimore). 1975: 139-64.

9. Camita B.M., Nathan D.G., Formen EN, et al: Posthepatic severe aplastic anemia: An indication for early bone marrow transplantation. *Bloo* 43: 473-843, 1974.

10. Viala, J. J., Bryon, P.A., Cordel, J.C., Revel, L. and Creizat, P. : Discussions Du Role des hepatites virales dans Le declenchment des insuffisances medullaires chroniques. *Lyon Med.*, 223: 1019, 1970.

11. Solis, J. de Siebenthal, J. and Laperrouzu, Cl.: - Hepatite Virales et anemie aplastique. *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 98: 1105, 1968.

12. Thys, O., Maignuet, P., Bonnyns, M., Farnir, A., -- Cauchie, Ch., Jacobs, E. and Bastenie, P.A.: Purpura Thrombocytopenique au ceurs d'une hepatite icteroigene. *Sem. Hop. - Paris*, 41: 2246, 1965.

13. Meulengracht, E. and Gormson, H.: Blood and bone marrow in infective subacute and chronic atrophy of the liver. *Blood*, 3: 1416, 1948.

14. Yunis A.A.: Chloramphenicol-induced bone marrow Suppression. *Semin Hematol* 10: 225-234, 1973.

15. Jurgensen, J.C., Abraham, J.P. and Hardy, W.W.: -- Erythroid aplasia after halotane hepatitis. Report of case. *Dig. Dis.*, 15: 577, 1970.

16. Hasselback, R.C. and Thomas, J.W.: Aplastic anemia. Can. Med. Assoc. J. , 82: 1253, 1960.
17. Lewis, S.M.: Red-cell abnormalities and Haemolysis in aplastic anemia. Br. J. Haematol., 8: 322, 1962.
18. Parker, M. Le M.: Aplastic anemia and infectious -- hepatitis. Lancet. 2: 261, 1971.
19. Rubin, E., Gottlieb, C. and aplastic anemia. Am. J. Med., 45: 88, 1968.
20. Bodenbender, R.R.: Hepatitis and aplastic anemia. - Am. J. Dis Child. 122: 440, 1971.
21. Editorial: Infectious hepatitis anemia. Lancet, -- 1: 824, 1971.
22. Schwarz, E., Bachner, R.L. and Diamond, L.K.: aplastic anemia following hepatitis. Pediatrics. 37: 681, 1966.
23. Boga, M. and Szemere, P.A.: Infectious hepatitis -- and aplastic anemia in Two sisters. Lancet. 2: 708, 1971.
24. Foy H. Kondi A., MacDougall L: Pur red-cell aplasia in marasmus and Kwashiorkor treated with riboflavine. Br. Med J. 1: 937-941, 1961.
25. Alfrey C.P, Lane M: The effect of riboflavin deficiency on erythropoiesis. Semin Hematol. 7: 49-54, 1970.
26. Pezzimenti J.F., Lindenbaum J: Megaloblastic anemia

associated with erythroid hipoplasia. Am. J. Med 53:748-754, 1972.

27. Bottiger, L.E. and Westerholm, B.: Aplastic anemia. III Aplastic anemia and infectious hepatitis. Acta Med. --- Scand, 192: 323, 1972.

28. Deller, J. Jr., Cirksena, W. J. and Marcarelli, J. Fatal Pancytopenia associated with viral hepatitis. New England. J. Med., 266: 297, 1962.

29. Piazza, M., Piccine, F. and Matano, F.: Hematologic changes in viral (MHV-3) murine hepatitis. Nature (Lond.), - 205: 1034, 1965.

30. Mella, B.: Chromosomal damage associated with infectious hepatitis and its possible teratogenic significance. - Neu-ology (Minneap.), 18: 741, 1968.

31. Matsanielis, N., Kiosoglou, K.A., Maounis F. and - Anagnostakis, D. EE.: Chromosomes in infectious hepatitis. - Lancet, 2: 1421, 1966.

32. Mella, B. and Lang, D.J.: Leucocyte mitosis : Suppression in vitre associated with acute infectious hepatitis. Science, 155:80, 1967.

33. Kumar, S. and Saraya, A.K.: Experimental production of bone marrow aplasia by immunological means. Acta Haematol (Basel), 27: 306, 1972.

34. Sears D.A., George J.N., Gold M.S. Transient red blood cell aplasia in association with viral hepatitis. -- Arch Intern Med. 1975; 135: 1585-9.

35. Fanconi G. Familial constitutional panmyelopathy, Fanconi anemia (F.A.): Clinical aspects., Semin Hematol 4: 233-240, 1967.

36. Nagao T., Mauer A.M.: Concordance for drug induced aplastic anemia in identical twins. N. Engl. J. Med - 281: 7-11, 1969.

37.- Yunis A.A.: Chlorafenicol-induced bone marrow - suppression. Semin Hematol 10:225-234, 1973.

38. Pisciotta A.V.: Studies en agranulocytosis: IX. - A biochemical defect in chlorpromazine-sensitive marrow --- cells. J. Lab Clin Med 78:435-448, 1971.