

## CAPÍTULO IV

## HEMOPATÍAS CON ALTERACIONES PREDOMINANTES EN LA SERIE MONOCÍTICA

En la primera parte estudiamos la morfología y la génesis de los monocitos. Recordaremos simplemente que los monocitos derivan, en su mayor parte, directamente de los elementos indiferenciados del sistema retículoendotelial ; algunos autores admiten que una parte de los monocitos puede derivar de los hemocitoblastos mieloides o linfoides. Por estas razones las hemopatías con alteraciones predominantes de la serie monocítica entran dentro del grupo de las afecciones del sistema retículoendotelial.

### *Fisiología de los monocitos. Monocitosis*

Los monocitos están dotados de movimientos amiboides, pueden realizar la diapédesis y tienen propiedades fagocitarias: son los macrófagos de la sangre circulante. Junto con los linfocitos, los monocitos segregan la lipasa de origen leucocitario.

La *monocitosis* se observa especialmente en aquellas, enfermedades infecciosas y parasitarias con lesiones primarias directas del sistema retículoendotelial (paludismo, sífilis, leishmaniosis, tuberculosis, tripanosomiasis, endocarditis lenta maligna, etc.). También se le observa, en la tifoidea y en la viruela. También, pueden acompañarse de monocitosis, la linfogranulomatosis maligna y la enfermedad de Banti. Lo mismo ciertas enfermedades endócrinas como el Basedow, la tetania, etc.

### *Hemopatías con alteraciones predominantes en la serie monocítica*

En este grupo estudiaremos sucesivamente :

- 1º La mononucleosis infecciosa o angina monocítica.
- 2º La leucemia a monocitos.

## 1") La mononucleosis infecciosa.

Con el nombre de mononucleosis infecciosa se clasifica un conjunto de síndromes clínicos caracterizados esencialmente por fiebre y adenopatía, submaxilar, cervical o generalizada, de tamaño mediano, sin dolor y sin periadenitis. A estos dos síntomas esenciales se agregan, con suma frecuencia, manifestaciones anginosas, esplenomegalia moderada y una fórmula leucocitaria especial, caracterizada por una mononucleosis más o menos acen tuada. Como algunos de sus elementos no son constantes, se explica que la enfermedad haya recibido múltiples denominaciones. En 1885 Filatow y en 1889 Pfeiffer describieron la forma epidémica en el niño, con el nombre de fiebre ganglionar. Sprunt y Evans la llamaron mononucleosis infecciosa, denominación actualmente seguida por las escuelas inglesa y norteamericana. También se le llama angina monocítica (Schultz) ; Sabrazés, observando el aumento de monocitos y de linfocitos, prefiere la designación de angina linfomonocitaria; también se le ha llamado angina linfoidocelular (Schultz y Marisch) ; adenolinfoiditis aguda benigna (Chevalieri) ; fiebre ganglionar linfemoide (Glanzmann) ; linfomonocitosis adenopática infectiva (Penati) ; mononucleosis infecciosa leucemoide (Pelegri), etc. Es una enfermedad que se ve preferentemente en el niño pero que también se puede ver en el adulto. Tiene preferencia por el sexo masculino.

En nuestro medio los primeros casos publicados son los de Soca en 1894, pasando luego un largo período sin que se publiquen nuevos casos hasta que en 1937, Canzani vuelve a insistir sobre esta afección, señalando su frecuencia en nuestro medio. En 1939 nosotros publicamos un estudio de conjunto; en 1940, Varela Fuentes y Canzani publican nuevas observaciones. Nuevas publicaciones de Rius, Claveaux, Leunda, Salveraglio, Canzani y nosotros aparecen sucesivamente en nuestro medio.

*Sintomatología.*—Después de un período prodrómico de 6 a 20 días, con síntomas generales vagos (malestar general, anorexia, etc.), se produce bruscamente el período de invasión, con fiebre alta (39°), que alcanza su máximo en 2-3 días, para luego decrecer en lisis. El período de defervescencia puede durar desde una semana a un mes y verse interrumpido por nuevas recaídas térmicas. Junto con la fiebre se notan dolores reumatoides difundidos a todo el cuerpo y una astenia marcadísima. El síntoma característico que orienta el diagnóstico lo constituyen las adenopatías, a localización cervical de preferencia. La adenopatía es el primer síntoma en aparecer y el último en desaparecer. Pueden verse adenopatías predominantes en la región inguinal, medias-

tinal, etc., dando motivo a que se planteen diagnósticos diferenciales con las afecciones ganglionares de dichas regiones. Antes, durante o después de la aparición de las adenopatías aparece, casi constantemente, una angina en general eritematocatarral, pero que puede ser úlcromembranosa, similar a la angina de Plaut-Vincent o pseudomembranosa, simulando la angina diftérica. Muy frecuentemente se nota una moderada esplenomegalia, que en casos raros puede ser un elemento predominante en el cuadro clínico (forma esplenomegálica). Muy raramente se ven síntomas de supuración de las adenopatías y excepcionalmente síntomas de diatesis hemorrágica (gingivorragias, epistaxis, etc.), tan frecuentes en las leucemias agudas. Se han señalado casos con erupción cutánea similar a la de la rubéola.

### *Estudio de la sangre y de los órganos hematopoyéticos*

Los elementos de la serie roja y megacariocitaria son normales (recordamos que estos mismos elementos están muy alterados en la leucemia aguda). La cifra leucocitaria varía entre 10 .000 y 25.000 leucocitos por mm.<sup>3</sup>, aunque pueden verse cifras superiores (hemos visto recientemente un caso con 62.000 leucocitos). Hay una granulocitopenia absoluta o relativa, siempre muy importante y que puede persistir mucho tiempo después de la defervescencia de la fiebre. Hay aumento de los monocitos y de los linfocitos (linfomonocitosis), que puede llegar al 50 o mismo al 90 % de los elementos leucocitarios. Existen con frecuencia elementos celulares con evolución incompleta o aberrante, que a veces son difíciles de clasificar dentro de las series monocítica, linfocítica, mieloide, endoteliode, etc., que a veces complican el diagnóstico con los procesos subleucémicos. La fórmula hematológica varía de un examen a otro, cosa que no sucede, en general, con las leucemias. En los ganglios y en el bazo se encuentran signos de hiperplasia de los elementos endoteliales, que explican la monocitosis. El mielograma es de gran importancia práctica para el diagnóstico diferencial con las leucemias linfoides, agudas o crónicas, pues en estas últimas existe una transformación linfoide total, lo que no sucede en la mononucleosis infecciosa.

En estos últimos tiempos, los trabajos de Haganatziu y Deischer, los de Paul-Bunnell y Davidson, han enriquecido los medios de diagnóstico de la mononucleosis infecciosa mediante las pruebas de suerodiagnóstico. Si se prepara una solución al 2 % de glóbulos rojos de carnero en suero fisiológico y se pone en contacto con el suero sanguíneo de un sujeto sano a diluciones variables,

se ve que la aglutinación no se produce, en general, hasta la dilución de  $1/_{20}$  y sólo en 1 % de casos se consigue una aglutinación con diluciones de  $1/_{56}$ . En el curso de la enfermedad sérica se pueden obtener aglutinaciones con diluciones más elevadas (de  $1/_{56}$  a  $1/_{112}$ ). La presencia de estas heteroaglutininas alcanza valores muy importantes en la mononucleosis infecciosa, pudiendo observarse aglutinaciones, a diluciones de  $1/_{4000}$  o más. Desde el punto de vista práctico, un suero que aglutine a la dilución de  $1/_{224}$  pertenece a un enfermo de mononucleosis infecciosa. Cuando la aglutinación se produce con diluciones entre  $1/_{56}$  y  $1/_{224}$  es necesario, antes de sacar conclusiones, identificar las aglutininas heterógenas para, lo cual es necesario hacer dos reactivos antigénicos, que son una emulsión de riñón de cobayo y una emulsión de hematíes de buey. Estos antígenos se utilizan para saturar las aglutininas provocadas por el suero de caballo. Existen reglas para determinar, de acuerdo con la eliminación de aglutininas, si la sangre en estudio corresponde o no a un enfermo de mononucleosis infecciosa.

El diagnóstico serológico de la mononucleosis infecciosa es una prueba de primer orden que merece ocupar un sitio de preferencia en la práctica corriente del laboratorio.

**Formas clínicas.**-Dividiremos las formas clínicas según nuestra experiencia personal, en 4 grupos: 1º Formas clínicas donde predomina la angina. 2º Formas clínicas con predominio de las adenopatías. 3º Formas clínicas a tipo de infección general. 4º Formas clínicas con localizaciones viscerales destacables.

1º **Formas clínicas donde predomina la angina.**—Los enfermos se nos presentan con el cuadro clínico de una angina grave. sea del tipo pseudomembranoso, sea del tipo ulceronecrótico, con repercusión general seria. Los demás elementos clínicos (ganglios, fiebre, bazo, etc.) si bien se encuentran, en general, presentes, pasan a segundo plano frente al cuadro anginoso que es el predominante. Es con las afecciones acompañadas de angina grave que se planteará clínicamente el diagnóstico, especialmente con la angina diftérica o con la angina ulceronecrótica de Vincent, pero también con las anginas graves hemopáticas (leucémicas, especialmente), anginas estreptocócicas, neumocócicas y micóticas, etc. La angina de la mononucleosis infecciosa, muchas veces se presenta con el tipo pseudomembranoso y después, rápidamente, en 1-2 días, pasa al tipo ulceronecrótico. Esta transformación rápida no se observa en la difteria pero no es constante. Hemos tenido oportunidad de ver 3 casos de este tipo. Frente a una angina pseudomembranosa o ulceronecrótica habrá que tener en

cuenta la mononucleosis infecciosa, especialmente si hay ganglios y si las investigaciones bacteriológicas son negativas. El hemograma, que debe prodigarse en tales circunstancias, y la reacción de Paul-Bunnell precisarán el diagnóstico. Estas anginas graves de la mononucleosis infecciosa, en general tienen un pronóstico benigno, evolucionando favorablemente, pero en una proporción que se estima en 2 % pueden ser mortales. Sin embargo, es posible que algunos de los casos mortales descritos no hayan sido en realidad mononucleosis infecciosas sino leucemias que no fueron debidamente diagnosticadas (Bethell) ; pero el hecho de que existan casos realmente mortales obliga a no ser excesivamente benévolo en el pronóstico.

2º *Formas clinicas con predominio de las adenopatias.*-En ciertos enfermos, el síntoma más llamativo es la adenopatía. Puede ser voluminosa y preceder a los síntomas faríngeos y a la fiebre. En aquellos casos en que se presenta como manifestación saliente y relativamente aislada, puede simular una adenopatía bacilar. Otras veces las adenopatías son bastante marcadas y generalizadas, coincidiendo con una esplenomegalia manifiesta y una angina simple. Se trata en síntesis de un síndrome esplenoganglionar que puede simular una leucemia.

3º *Formas chicas a forma de infección general.*-En ciertos enfermos la mononucleosis infecciosa se manifiesta por síntomas de infección general (fiebre, lengua saburral, astenia, sudores, etc.) pasando a segundo plano la angina, las adenopatías y la esplenomegalia. La intensidad del estado infeccioso es variable; puede tratarse de un estado febril discreto, con sudores, astenia, anorexia, simulando un cuadro de impregnación tuberculosa o presentarse como un estado febril alarmante que se prolonga, a veces, con chuchos, simulando un estado septicémico serio, una tifoidea o una brucelosis. En ciertos casos aparecen, en el curso del estado febril, diversas erupciones roseoliformes, del tipo de las manchas rosadas de la tifoidea, rubeoliformes, morbiliformes o escarlatiniformes. A veces se presenta con un cuadro infeccioso general tifoide con hemocultivo y reacción de Widal negativos; en casos raros se ha visto aparecer un síndrome purpúrico.

4º *Formas clinicas con localizaciones viscerales destacables.*--Forman un conjunto en el cual una localización visceral es predominante. La mononucleosis es una enfermedad proteiforme en su presentación clínica y puede simular diversas enfermedades. Recordamos que Grove y Goldhamer han insistido sobre las

*manifestaciones faríngeas y respiratorias* y Leunda presentó una observación en la que creyó observar una adenopatía hiliar izquierda. En los casos radiografiados por nosotros nunca encontramos ganglios, aunque algunos de ellos presentaban fenómenos bronquiales (catarro). También se han señalado *formas neurológicas*, sea con manifestaciones meníngeas, parestésicas, parálisis transitorias de los miembros o de los nervios craneanos, trastornos mentales, etc. Interesantes son las *formas abdominales*, especialmente aquellas que simulan la apendicitis, muchas de las cuales corresponden a las adenitis mesentéricas, que frecuentemente encuentran los cirujanos de urgencia en sus intervenciones sobre el vientre apendicular. Las *formas con síntomas hepatovesiculares e ictericia* son también importantes de conocer. Fueron estudiadas por de Vries, Krake, etc., y nosotros tenemos una observación personal con Arribeltz.

Patogenia.-Recientemente se han publicado varios artículos en los que se considera que el agente causal de la mononucleosis infecciosa es un virus. Van den Bergh, Liessens y Kovacs han logrado cultivar un virus que inoculado al macacus rhesus provoca la enfermedad.

Tratamiento.-El uso del sulfatiazol ha dado buenos resultados en manos de Hoffmann, Lees y Comroe, que lo consideran como la mejor terapéutica, abreviando la fase sintomática de la enfermedad. También puede usarse el suero de convalescente.

## 2º) La leucemia monocítica.

Aceptada hoy por todos los hematólogos la individualidad del monocito como elemento propio de la sangre circulante, se comprende que este elemento y los tejidos que lo generan, puedan ser el asiento de procesos de hiperplasia difusa del tipo leucémico.

Como el monocito deriva, por una parte, de los hemohistióblastos del sistema retículoendotelial y, por otra parte, de los hemocitoblastos de los parénquimas mieloides se explica que, en los procesos leucémicos, a monocitos, se vean fenómenos de hiperplasia retículoendotelial y fenómenos de hiperplasia mieloide. Estos últimos pueden constituir vínculos de unión entre la leucemia monocítica y la leucemia mieloide o granulocitaria.

Podemos, pues, definir las leucemias monocíticas como procesos de hiperplasia difusa retículoendotelial y mieloide (órganos productores de monocitos) que pueden adoptar una marcha aguda o crónica, con síntomas clínicos similares a los de las leucemias mieloides o linfoides y que se caracterizan por el aumento de los monocitos en la sangre circulante con pasaje, más o menos con-

siderable, de elementos inmaduros (monoblastos) a la circulación.

Como el tejido retículoendotelial presenta muy fácilmente reacciones hiperplásicas frente a las infecciones, estos síndromes reaccionales adoptan a veces un aspecto *leucemoide*, como hemos visto al hablar de las mononucleosis infecciosas, creando a veces difíciles problemas de diagnóstico.

Al principio se individualizaron las formas agudas de la leucemia monocítica y la primera observación la hicieron Reschad y Shilling en 1913, siguiéndola luego las de Castelliino, Ferrata, etc. Ewald observó, en estos casos, la presencia de elementos celulares del sistema retículoendotelial en la sangre periférica y habló de retículoendoteliosis leucémica, hoy identificable con la leucemia monocítica. Naegeli destacó, en cambio, la importancia de la hiperplasia de los parénquimas mieloides observables en ciertos casos y sus posibles vinculaciones con la leucemia mieloide. Hay, en efecto, casos de leucemia mieloide terminados por una leucemia monocítica y casos de leucemia mieloide en los que predominan los monocitos en la fórmula leucocitaria. Los autores norteamericanos (Montgomery, Watkins, etc.) dividen la leucemia monocítica en dos tipos clínicos: el verdadero tipo Shilling, que es la retículoendoteliosis leucémica, y el tipo Naegeli que está constituido por variedades, especiales de la leucemia mieloide. El doble origen de los monocitos explica satisfactoriamente la posibilidad de estos dos tipos.

Al lado de las leucemias monocíticas a marcha aguda se han señalado casos a evolución crónica (Merklen y Wolf) y formas leucopénicas (Rosenthal).

*Estudio clínico.*- La enfermedad parece ser más frecuente en el sexo masculino. El cuadro clínico no difiere del cuadro clínico de las leucemias agudas para las formas agudas y del de las leucemias crónicas para las formas crónicas. Sólo son un poco particulares ciertas manifestaciones sintomáticas. Se observan *manifestaciones hemorrágicas intensas*; muy frecuentemente *manifestaciones cutáneas* (empujes recidivantes de urticaria y edema agudo, púrpura, eritrodermia, erupciones bullosas, tumores cutáneos, etc.). La *esplenomegalia* es también uno de los síntomas principales y constantes.

### *Estudio de la sangre y de los órganos hematopoyéticos*

El *hemograma* en las formas agudas nos muestra una *cifra leucocitaria* que oscila entre 30.000 y 40.000 leucocitos por mm." (pero que puede llegar a más de 200.000). En las formas cró-

nicas la cifra oscila alrededor de 20 .000 por mm.<sup>3</sup> y experimenta variaciones con las remisiones o recrudescencias de la enfermedad. Como elementos especiales se observa un **aumento del porcentaje de los monocitos y la presencia de células inmaduras típicas de *Za serie monocitaria*** (monoblastos, etc.). Al lado de estas formas típicas se encuentra muy frecuentemente y en gran proporción **elementos inmaduros más o menos atípicos de la serie monocítica**. El porcentaje de los elementos monocitarios puede variar del 5 a 99 %. Los monocitos y los monoblastos típicos tienen los caracteres morfológicos que les hemos asignado en la primera parte y que permiten su reconocimiento fácil, pero muchísimas veces predominan los elementos celulares morfológicamente atípicos, que se presentan como elementos más voluminosos que los leucocitos habituales, con núcleo muy polimorfo (redondo, oval, incurvado en S, etc.), escasamente coloreado, con o sin nucléolos y con disposición cromática mucho más grosera que las células monocíticas típicas. A veces estos elementos monocíticos atípicos guardan cierta semejanza con los elementos histioides. Se diferencian claramente de los elementos endotelioides. Las formas atípicas son muchas veces difíciles de clasificar pues a veces se parecen a los monocitos jóvenes y a los monoblastos mientras que otras se asemejan a mieloblastos atípicos (mieloblastos monocitoides) y el diagnóstico hematológico oscilará entre leucemia mieloide monocítica y mielosis monocitoide. También en la sangre de la leucemia monocítica se pueden encontrar **hemocitoblastos y hemohistioblastos** cuya proporción puede llegar hasta un 5 a 10 %.

La **serie granulocítica** experimenta también variaciones. En general su porcentaje está disminuído y existen células inmaduras (mielocitos, promielocitos, etc.) especialmente de la variedad neutrófila.

La **serie linfocítica** no presenta modificaciones especiales.

En la **serie roja** se encuentran modificaciones inconstantes en las formas agudas, que faltan o son muy atenuadas en las formas crónicas. Consisten en anemia con disminución del valor globular, anisocitosis, poiquilocitosis, reacción normoblástica, etc.

Las **plaquetas** están aumentadas, en la mayoría de los casos. En las formas con síntomas hemorrágicos el tiempo de sangría está aumentado.

La **médula ósea** puede presentar alteraciones difusas o por zonas, caracterizadas, por fenómenos de hiperplasia de las células del sistema retículoendotelial, proliferación de las células perivasculares, multiplicación de los hemohistioblastos y de los hemocitoblastos en evolución monocitoide. Al mismo tiempo exis-

ten fenómenos de hiperplasia granulocitaria (muy abundante en el tipo Naegeli) y fenómenos de hiperplasia de la serie roja, en general normoblástica pero a veces también megaloblástica. El *mielograma* nos muestra un predominio de los elementos monocitarios típicos y atípicos, maduros e inmaduros muy similares a los de la sangre circulante. A veces la proporción de estos elementos llega hasta el 70 %. Se encuentran luego hemocitoblastos, mielocitos, promielocitos, hemohistioblastos, células rojas maduras e inmaduras del tipo normoblástico y excepcionalmente del tipo megaloblástico.

El *bazo*, que está muy aumentado de volumen, presenta modificaciones importantes en su arquitectura histológica, condicionada por procesos intensos de hiperplasia mieloide y retículo-endotelial de tipo monocítico. El *esplenograma* permite comprobar la presencia de monocitos o de elementos monocitoides análogos a los de la médula y sangre periférica. Se pueden encontrar, aunque no constantemente, elementos de la serie linfocítica, granulocítica y normoeritroblástica.

Los *ganglios linfáticos* presentan también modificaciones profundas en su estructura debidas a la proliferación hiperplástica de los elementos retículoendoteliales con producción de células monocitarias. El *adenograma* nos muestra gran número de monocitos y células monocitoides, abundantes hemohistioblastos y gran número de elementos linfocitarios. A veces se ven algunos elementos granulocitarios maduros e inmaduros traduciendo un cierto grado de metaplasia mieloide.

El resto de las vísceras (hígado, riñón, corazón, etc.) presenta alteraciones macroscópicas muy similares a las que se observan en las anemias.

**Diagnóstico** .-El diagnóstico de la leucemia monocítica se plantea con las otras leucemias que tienen un cuadro clínico similar. Hay formas de diagnóstico fácil donde predominan netamente monoblastos y monocitos típicos, pero hay formas donde hay, además de monoblastos- y monocitos, gran número de elementos maduros e inmaduros de la serie granulocitaria; en estos casos se verá en qué serie están las alteraciones dominantes y en caso de duda se recurrirá al estudio complementario del *mielograma* y del *esplenograma*. Cuando las células que predominan sean atípicas sin permitir discernir a qué serie pertenecen, se recordará, como criterio diagnóstico, que la atipia celular es característica, sobre todo, de la leucemia monocítica. Al hablar de la mononucleosis infecciosa o angina monocítica destacamos los elementos de diagnóstico diferencial con la leucemia monocítica. En las leucemias monocíticas con anemia y reacción normoblástica puede plantearse el diagnóstico diferencial con la eritremia

con reacción monocítica. En la leucemia monocítica predomina la alteración de la serie monocítica y la reacción eritrémica es secundaria, lo contrario pasa con la eritremia con reacción monocitaria. Hay formas mixtas donde ambas alteraciones marchan a la par y son las eritroleucemias monocíticas.

El pronóstico es fatal y la evolución más o menos rápida según se trate de formas agudas o crónicas.

*Etiopatogenia.*—El origen de la enfermedad es desconocido; en cuanto a la verdadera posición nosológica de la leucemia monocítica mucho se ha discutido. Naegeli, que admite que el monocito deriva siempre del hemocitoblasto mieloide, no admite la leucemia monocítica como entidad definitiva sino simplemente como un estado transitorio caracterizado por un aumento de los monocitos en curso de una leucemia granulocítica. En el curso de la leucemia granulocítica aparecerían signos característicos de la leucemia monocítica. Otros autores, viendo la facilidad con que el sistema retículoendotelial da reacciones hiperplásicas frente a las infecciones e intoxicaciones han considerado, que la leucemia a monocitos no sería un proceso similar a las otras leucemias sino simplemente una reacción leucemoide del S. R. E. frente a procesos etiológicos determinados. Numerosos autores modernos (Ferrata, Aschoff, Merklen, etc.), admitiendo que los monocitos constituyen un tercer elemento de la sangre distinto de los elementos mieloides y linfoides, consideran a la leucemia monocítica como una tercera forma de leucemia que ocupa el mismo plano que las leucemias mieloides y linfoides, Ferrata piensa que el monocito deriva del hemohistioblasto del S. R. E. y del hemocitoblasto de los parénquimas mieloide y considera a la leucemia monocítica como una hemopatía leucémica similar a la mielosis leucémica, mientras que otros, que hacen derivar el monocito de los elementos retículoendoteliales, la encaran como una retículoendoteliosis leucémica (Shilling). Se han señalado casos de retículoendoteliosis aleucémica.