

2. La moyenne d'hématies et d'hémoglobine, chez des hommes (adultes et sains) est de:

5.966.400  $\pm$  776.700.

17,44 g.  $\pm$  2,7 g.

3. Chez les femmes les moyennes sont les suivantes:

5.312.000  $\pm$  649.500.

15,24 g.  $\pm$  2,00 g.

4. La polyglobulie due à l'anoxie de hauteur est discrète, elle se définit par une augmentation de 550.000 environ d'hématies pour les 4.250 m. de hauteur.

C'est à dire: 2,38 % d'augmentation chaque 1.000 m. de hauteur.

5. La taxe d'hémoglobine maintient ses rapports normaux, comme l'indiquent les index calculés.

6. Les déterminations se sont faites sur 148 hommes et 84 femmes.

7. Nous proposons, pour notre milieu et tant que l'on fait l'étude de vérification, utiliser le coefficient de 2,38 % d'augmentation d'hématies chaque 1.000 m. de hauteur.

## NOTAS CLINICAS

### ESTUDIOS SOBRE EL KALA-AZAR

#### V

#### LA DISPROTEINEMIA ATÍPICA.

FRANCISCO INFANTE MIRANDA.

Clinica Médica Universitaria y Sección de Fisiopatología de la Nutrición del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Profesor: Doctor E. ORTIZ DE LANDAZURI.

Clinica Pediátrica Universitaria.  
Profesor: Doctor A. GALDO VILLEGRAS.  
Granada.

Desde hace tiempo es conocido que, entre los múltiples trastornos bioquímicos que produce el kala-azar, quizás el de mayor importancia es la disproteinemia. Los métodos de precipitación salina ya utilizados por WU<sup>1</sup>, SEN GUPTA<sup>2</sup>, CHAKRAVARTY, BOSE, SEN GUPTA y DE<sup>3</sup>, POLI<sup>4</sup> y nosotros mismos<sup>5</sup> y<sup>6</sup>, demostraron el aumento, a veces enorme, de las globulinas.

Con la introducción del método electroforético comprobaron por vez primera COOPER, REIN y BEARD<sup>7</sup> que la fracción propiamente aumentada y que condicionaba la elevación de las globulinas anteriormente observada era la fracción  $\gamma$ . Más tarde, este aumento fué confirmado por algunos autores como BENHAMOU y colaboradores<sup>8</sup>, OPPENHEIMER y PRATS<sup>9</sup>, RAMOS OPPENHEIMER y PRATS<sup>10</sup> y nosotros<sup>11</sup>.

Sin embargo, en diversas publicaciones<sup>6</sup>,<sup>11</sup>,<sup>12</sup> y<sup>13</sup> hemos citado el caso de una enferma que fué muy detenidamente estudiada por nosotros en el aspecto del cuadro proteico del suero, en la que, en lugar de existir la hipergammaglobulinemia típica, había una desviación de esta imagen.

En aquella época no poseíamos aún la elec-

troforesis sobre papel, por lo que desgraciadamente sólo pudimos estudiar las fracciones globulinicas por medio del método de precipitación salina de WOLFSON, COHN, CALVARY e ICHIBA<sup>14</sup>.

Basándonos en la progresiva disminución de globulinas  $\gamma$  a favor del aumento de las  $\alpha$  y  $\beta$ , sugerimos una hipótesis sobre el estado inmunitario en los enfermos con formas especiales de kala-azar.

La observación de un nuevo caso con idéntica anomalía proteica, confirmada ahora por electroforesis en papel, nos ha hecho pensar en la conveniencia de la publicación de la presente nota clínica.

Niño D. G. H., de diez años de edad, natural de Montoro (Córdoba). Informa la madre:

Hace año y medio empezaron a notar fiebre (no comprobada), pérdida del apetito y falta de interés por los juegos. A continuación se fué instaurando un cuadro de palidez, astenia y adelgazamiento progresivos al mismo tiempo que comenzaba a abultarse el vientre. Lo diagnosticaron de leucemia y fué sometido a tratamiento en este sentido. La fiebre persistió, aumentándole más aún la hinchazón en el hipocondrio izquierdo.

Como se le acentuara la anemia, empezaron a hacerse una serie de transfusiones de sangre con intervalos variables entre diez y treinta días. Desde unos meses antes tiene con gran frecuencia hemorragias gingivales.

Cuando nosotros lo vimos encontramos la siguiente exploración: Enfermo intensamente desnutrido con gran palidez de piel y mucosas. Pabellones auriculares de aspecto céreo. Hipertrofia de pestañas. Piel seca y descamada. Boca descuidada con pequeños hematomas gingivales. Quelitis comisural derecha. Lengua saburral. Faringe normal. Ausencia de adenopatías en cuello y axilas. Pulso: 120 pulsaciones ritmicas. Tensión arterial, 9-5. Tórax: Buena movilidad respiratoria. Percusión y auscultación pulmonares normales en ambos planos y hemitórax. Corazón taquicárdico con ligero soplo sistólico en punta. Radioscopia, normal. Abdomen: Globaloso, blando y fácilmente depresible. Se palpa hígado dos traveses de dedo por debajo del reborde costal y bazo, de consistencia dura, cinco traveses de dedo por debajo del reborde.

*Exámenes de laboratorio.*—Hematies, 2.800.000 mm<sup>3</sup>. Leucocitos, 4.700 mm<sup>3</sup>. Fórmula: C., 2. S., 49. L., 38. M., 10. E., 1. Westergreen, 68-110. Katz, 61,5. Orina: Ligeros indicios de albúmina. Función hepática: Cadmio, +++. Hanger, +++. Ducci, +++. Mac Lagan, 17 unidades. Kunkel, 26 unidades. Antoniades, 24 unidades. Lipidos totales (mét. Swahn), 675 mg. por 100.

Colesterina (mét. Sols), 90 mg. por 100. Cloro (mét. Patterson), 512 mg. por 100 (146 mEq./l.). Sodio (fotómetro de llama), 312 mg. por 100 (136 mEq./l.). Calcio (método Clark-Collip), 9,4 mg. por 100. Punción esternal: Presencia de leishmanias.

La electroforesis del suero dió los siguientes resultados: Proteínas totales (mét. Biuret), 6,50 gr. por 100.

	Proteínas		Lipoproteínas %	Glucoproteínas %
	%	Gramos		
Albúmina	30,2	1,95	7,50	6,78
Globulinas $\alpha_1$	8,9	0,58	26,80	14,91
" $\alpha_2$	23,6	1,54	00,00	51,49
" $\beta$	11,4	0,74	37,30	14,36
" $\gamma$	25,9	1,69	28,40	12,46
TOTAL	100,0	6,50	100,00	100,00

Coeficiente de Hoffmann (A./G.) = 0,35. Cociente  $\gamma$ -globulinas/albúmina = 0,87.

En los datos y figuras precedentes se observa claramente el gran aumento, tanto en porcentaje relativo como en cantidad absoluta, de toda la fracción globulínica  $\alpha$  y, de un modo especial, en la subfracción  $\alpha_2$ , que se eleva a cerca del triple de la normalidad. Por el contrario, las  $\gamma$ -globulinas, que están particularmente altas en el kala-azar, no se hallan muy aumentadas. En la figura 2 damos a título comparativo el diagrama electroforético que pudiéramos llamar "típico" de un caso de kala-azar.

Idéntico aumento en la fracción  $\alpha_2$  experimentan las glucoproteínas, mientras que las unidas a la fracción  $\gamma$  apenas si son apreciables (fig. 4).

Contrariamente, las lipoproteínas ofrecen un diagrama bien diferente. Además de una disminución global de las mismas, como es clásico en el kala-azar, se aprecia un ligero pico en lo que

corresponde a las  $\alpha_1$  (alfa rápidas de algunos autores) y uno mayor en las  $\beta$  lentas, siendo in-

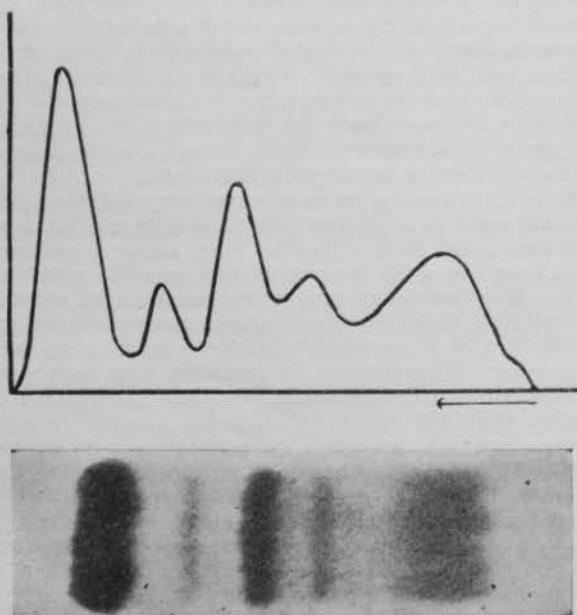


Fig. 1.—Banda y curva de proteína del enfermo D. G. H. que se menciona en el trabajo.

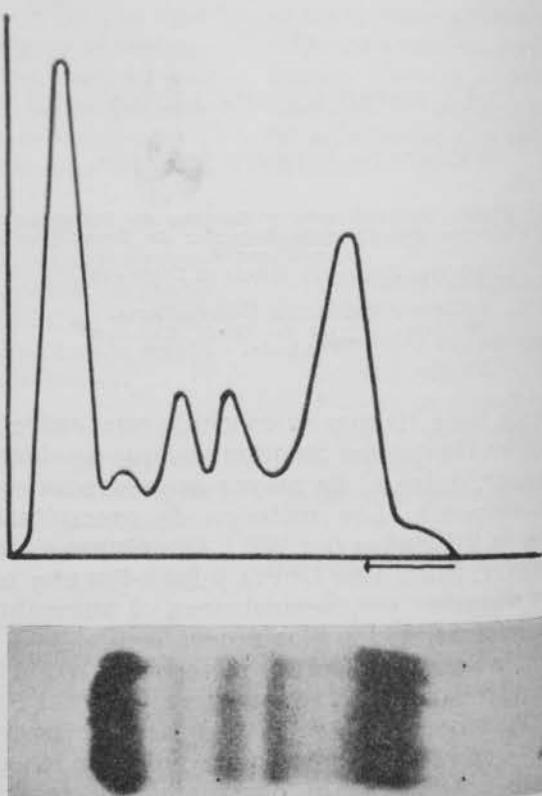


Fig. 2.—Banda y curva de proteínas típicas del kala-azar. Compárese la diferencia en las fracciones  $\alpha_2$  y  $\gamma$  entre esta banda y la precedente.

existente el correspondiente a las  $\alpha_2$  o  $\alpha$  lentas (figura 4).

Esto indica que el aumento de la fracción  $\alpha_2$  es primaria y exclusivamente proteico y no secundario al incremento de alguna sustancia ligada a ellas, o a la que sirvan de soporte para transportarla (caso de los lípidos en la nefrosis lipídica, por ejemplo).

## DISCUSIÓN.

El caso del kala-azar humano es un ejemplo típico de disproteinemia por aumento de la fracción  $\gamma$  y no habían sido descritas modificaciones en las otras fracciones globulínicas, si se exceptúa el aumento del fibrinógeno, estudiado de forma sistemática por nosotros mismos.

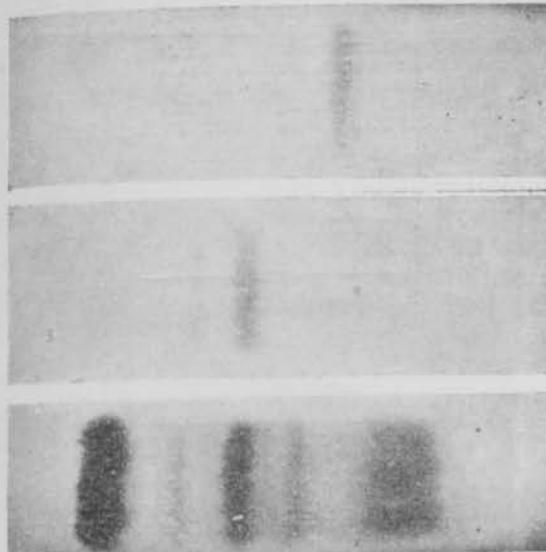


Fig. 3.—Bandas de lipo-, gluco- y proteínas del enfermo D. G. H. Las fracciones de las glucoproteínas se aprecian poco por la escasa sensibilidad de la película para el color rojo en que se tiñen.

Sin embargo, en el hamster infectado experimentalmente con leishmanias encontraron ADA y FULTON<sup>15</sup> que las globulinas  $\gamma$  disminuyen ligeramente durante el curso de la infección, mientras que la fracción  $\alpha$  aumenta a más del doble en el plazo de tres meses. Es curioso que en casi todos los animales se produce la muerte, como fin del proceso, en plazo no muy largo.

En diversas publicaciones hemos discutido el caso de una enferma seguida durante dos años y en la cual las globulinas  $\gamma$  fueron progresivamente disminuyendo, mientras que aumentaban las fracciones  $\alpha$  y  $\beta$ .

Como consecuencia de ello, elaboramos la hipótesis de que en determinados casos de kala-azar crónico, bien por resistencia a la terapéutica antimonal, bien por carencia de ella, la formación de  $\gamma$ -globulinas por las células del S. R. E. se desviaba progresivamente hacia las otras fracciones, y fundamentalmente las globulinas  $\alpha$ .

A favor de esta progresiva disminución de las globulinas  $\gamma$ , aunque hasta ahora sólo haya sido descrita en estos dos casos nuestros, existen argumentos clínicos comprobados a diario, como son la frecuencia de presentación de procesos infecciosos de todo tipo (nomas, neumonías y bronconeumonías, erisipelas, otitis, septicemias, etcétera). Sin embargo, estos accidentes infecciosos raramente se presentan en el período de estado de la enfermedad (en el que, por demás, admira ver el buen estado de los enfermos) y

hacen su aparición solamente en los estadios finales.

Cabria preguntarse si el enfermo muere por los accidentes infecciosos o si tienen éstos por su estado premortal. Pensamos que estos dos hechos, infección y muerte, no son causa o efecto el uno del otro, sino ambos consecuencia del estado parasitario del enfermo, que ha producido profundas alteraciones humorales de las que la disminución de las  $\gamma$ -globulinas es un ejemplo.

Aunque no sepamos que se haya demostrado inmunohimicamente (que es el más fino y seguro método de caracterización de las proteínas), ni por el estudio de su composición de aminoácidos, etc., es sabido que las  $\gamma$ -globulinas del kala-azar son anómalas.

Ya en el hecho de su movilidad, diferente de las normales, lo comprobaron COOPER, REIN y BEARD<sup>7</sup> en electroforesis libre y más tarde fué confirmado por OPPENHEIMER y PRATS<sup>9</sup>, RAMOS, OPPENHEIMER y PRATS<sup>10</sup> y nosotros<sup>11</sup> por electroforesis en papel, observándose además el gran ensanchamiento de la fracción  $\gamma$  con respecto a las curvas normales.

A parte de estas propiedades, ya demostraron hace tiempo CHUNG y REIMAN<sup>16</sup> que en el kala-azar la producción de anticuerpos y su contenido en sangre estaban disminuidos.

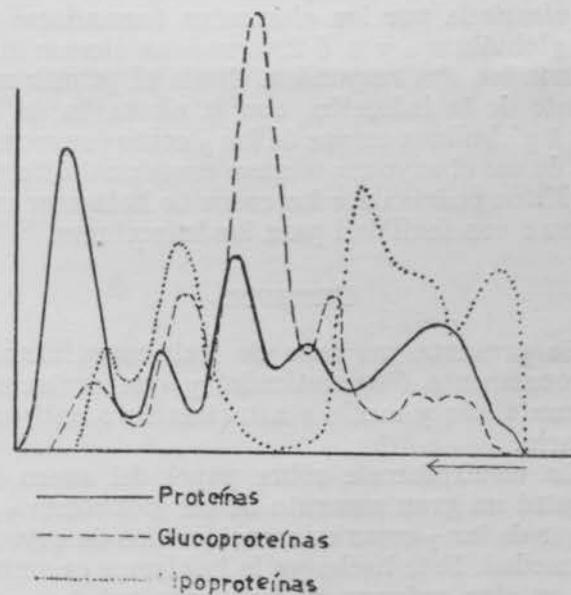


Fig. 4.—Curvas de lipo-, gluco- y proteínas del enfermo D. G. H. Las proteínas están representadas a tamaño natural, mientras que las dos primeras están ampliadas unas tres veces por un artificio original.

Se sabe que los anticuerpos van unidos a las  $\gamma$ -globulinas y a veces se hacen sinónimos, aunque con notable improcedencia, como veremos. Por ello, aunque a primera vista pudiera parecer paradójico que con un aumento de  $\gamma$ -globulinas exista un escaso contenido de anticuerpos, no lo es si pensamos que la fracción  $\gamma$  está compuesta de la parte de soporte, a la que pueden estar encomendadas funciones que hoy ignoramos, y la específicamente inmunitaria. Sin duda es la pri-

mera la que aumenta en el kala-azar y muy escasamente las inmunoglobulinas; esto sin contar con que tanto una como otra probablemente son "paraproteínas" y, por tanto, funcionalmente imperfectas.

Por tal motivo, si además de la pérdida de la función inmunizante por la mayoría de las moléculas, se une la progresiva disminución de las  $\gamma$ -globulinas como consecuencia de la falta o resistencia al tratamiento, se puede suponer que el estado inmunológico del enfermo es bien precario.

Ya vimos antes que los animales infectados por ADA y FULTON<sup>16</sup>, en los que las globulinas  $\gamma$  disminuían y aumentaban las  $\alpha$  (sin poder inmunitario alguno), morían casi todos.

No deja de ser curioso que experimentalmente se reproduzcan las mismas alteraciones que en el presente caso clínico, y aunque menos claramente (por imbricarse también el aumento de las  $\beta$ ) en la enferma anteriormente citada<sup>11</sup> y<sup>12</sup>. A mayor abundamiento, tanto esta última como los animales, fallecieron cuando sus cifras de  $\gamma$ -globulinas eran más bajas y las de  $\alpha$  más altas.

El por qué de esta anómala respuesta del organismo en algunos casos, es algo que nos escapa actualmente, y pueden invocarse para explicarla dos hipótesis: 1.<sup>a</sup> Que las células productoras de  $\gamma$ -globulina se agotan al cabo de un cierto tiempo de sobreproducción y esta función es vicariada por los elementos formadores de las globulinas  $\alpha$  y  $\beta$ , ó 2.<sup>a</sup> Que sean ciertos individuos los que respondan, desde el primer momento de la infección, con la elevación de las  $\alpha$  y  $\beta$  globulinas en vez de las  $\gamma$  como consecuencia de ser el suyo un terreno reacional diferente. Estos podrían ser los casos de kala-azar maligno o con facilidad para las infecciones.

#### RESUMEN.

Se presenta un caso de kala-azar infantil, erróneamente diagnosticado, y que evolucionó durante año y medio sin tratamiento antiparasitario.

La electroforesis sobre papel del suero demostró un gran aumento de las globulinas  $\alpha$  en lugar de las  $\gamma$  como es característico de esta enfermedad. Este hecho ya lo habíamos encontrado en otra enferma de kala-azar crónico y resistente a la terapéutica, por lo que habíamos emitido la hipótesis de que en algunos casos crónicos se puede producir una desviación del cuadro de hipergammaglobulinemia a favor de un aumento de las  $\alpha$ . Las consecuencias inmunológicas que ello acarrea para el enfermo son discutidas detalladamente.

Las glucoproteínas  $\alpha_2$  se encontraban igualmente muy aumentadas, pero no las  $\alpha_2$  lipoproteínas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WU-HSIEN.—J. Biol. Chem., 51, 33, 1922.
2. P. C. SEN GUPTA.—Proc. Fourth Internat. Cong. on Trop. Med. and Malaria, Washington, 1948.
3. N. K. CHAKRAVARTY, P. C. SEN GUPTA, J. P. BOSE, U. N. DE.—Indian J. Med. Res., 37, 113, 1949.
4. E. POLI.—Emoplasmapatía. Ed. Capelli. Bologna, 1947.
5. F. INFANTE MIRANDA.—Laboratorio, 12, 11, 1951.
6. F. INFANTE MIRANDA.—Laboratorio, 19, 101, 1955.
7. G. R. COOPER, CH. R. REIN y J. W. BEARD.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 61, 119, 1948.
8. E. BENHAMOU, A. ALBOU, F. DESTARING y R. PUGLIESE.—Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 65, 1.091, 1949.
9. W. OPPENHEIMER y J. PRATS.—Arch. Ped., 3, 299, 1952.
10. R. RAMOS, W. OPPENHEIMER y J. PRATS.—II Lattante, 35, 1, 1955.
11. F. INFANTE MIRANDA.—Alteraciones bioquímicas en el kala-azar (tesis doctoral). Granada, 1955.
12. F. INFANTE MIRANDA.—Actual. Méd., 29, 115, 1953.
13. E. ORTIZ DE LANDAZURI, F. INFANTE MIRANDA, A. SÁNCHEZ AGESTA, J. P. CASADO y F. MORATA.—Rev. Clín. Esp., 51, 376, 1955 y Comunicación en el libro homenaje al profesor C. RODRÍGUEZ LÓPEZ-NEYRA.
14. W. Q. WOLFSON, C. COHN, E. CALVARY y F. ICHIBA.—Am. J. Clin. Path., 18, 723, 1948.
15. G. ADA y J. D. FULTON.—Brit. J. Exp. Path., 29, 52, 1948.
16. H. L. CHUNG y H. A. REIMANN.—Arch. Int. Med., 46, 782, 1930.

#### FALSA IMAGEN RADIOLOGICA DE NEOPLASIA GASTRICA

M. RIZO ROBAYNA y J. MONEREO.

Servicio Médico-Quirúrgico de Aparato Digestivo. Profesor: GONZÁLEZ BUENO. Hospital Provincial.

El caso clínico que publicamos no tiene más interés que el de otros muchos descritos por diferentes autores. Solamente nos ha llamado la atención el mecanismo "patogénico" de la falsa imagen neoplásica, que reseñamos a continuación, y no hemos visto descrito en ninguna publicación revisada:

Se trata de una enferma de cincuenta y un años, casada, que hace cinco meses tuvo un accidente doloroso en epigastrio, no muy intenso, que se irradiaba a hipocondrio izquierdo y a espalda, sin vómitos ni fiebre, por cuyo motivo guardó cama durante quince días, cediéndole paulatinamente con calor local y bellafolina. Quedó relativamente bien, aunque a veces tenía ligero dolor después de las comidas. Desde hace dos meses el dolor es diario, de tipo tardío, aliviándose cuando toma alimentos o alcalinos, sin acompañarse nunca de ardor ni vómitos. Hace tres días tuvo un cuadro doloroso parecido al primero, pero de menor duración. Siente repugnancia por los alimentos grasos, los huevos y la leche. Ha perdido en estos meses seis kilos de peso y tiene intensa anorexia. Los antecedentes carecen de interés.

*Exploración.*—Enferma con buen estado de nutrición, color terroso de piel y pálido de mucosas. Boca seca. Las pupilas isocóricas, que reaccionan bien.

Pulmón y corazón, normales.

En abdomen encontramos dolor en epigastrio, donde se palma un pequeño bulto que se moviliza con la respiración. No hígado ni bazo.

En sangre tiene cuatro millones de hemáticas con 80 por 100 de Hb.; el número de leucocitos es de 5.100 con una fórmula leucocitaria normal. La V. de HS. es de 30 mm. a la primera hora y 46 mm. a la segunda con un índice de 26,5 mm. El análisis del jugo gástrico arroja unas cifras de 20 c. c. por 100 de sosa de acidez libre y 35 c. c. por 100 de sosa de acidez total en ayunas. A los cuarenta y cinco minutos de la inyección de