

# EDITORIALES

## INFECCIONES EN EL MIELOMA MULTIPLE

Desde el descubrimiento de numerosos casos de infecciones bacterianas recidivantes, en relación con la agammaglobulinemia y la falta de anticuerpos adquiridos en el suero, se ha renovado el interés por el problema general de la resistencia a la infección. Se ha demostrado recientemente que los enfermos de mieloma múltiple son igualmente susceptibles a infecciones bacterianas de repetición, especialmente a la neumonía neumocócica. ZINNEMAN y HALL, y LAWSON y cols. observaron que algunos enfermos con mieloma múltiple y grandes cantidades de globulinas anormales en el suero tenían muy poca o nula cantidad de gammaglobulina normal y anticuerpos en el suero, hecho que explicaría la susceptibilidad peculiar a la neumonía neumocócica. Ultimamente, GLENCHUR, ZINNEMAN y HALL revisan 51 casos de mieloma múltiple, en relación con los conocimientos actuales sobre las anormalidades proteicas, prestando atención especial a la incidencia de infecciones y, especialmente, de la neumonía bacteriana.

De estos 51 casos, 28 (55 por 100) tenían historia de, por lo menos, un episodio de neumonía, haciendo exclusión de las neumonías terminales. Un enfermo tuvo doce ataques de neumonía en el curso de varios años, y el término medio de episodios neumónicos en el total de 28 enfermos fue de 2,7 desde el comienzo del mieloma. GESCHICKTER y COPELAND habían señalado la frecuencia de bronquitis crónica y enfisema en los enfermos de mieloma múltiple, achacándola a la debilidad del estado general, a alteraciones hipostáticas en relación con los largos periodos de reposo en cama y a la restricción de la ventilación alveolar como consecuencia de una respiración dolorosa. En 1953 se cita en la literatura, por SNAPPER, TURNER y MOSCOVITZ, el problema de la neumonía recidivante, señalando que era más frecuente en los enfermos con globulinas más fuertemente elevadas y que los brotes sucesivos eran secundarios a pequeños infartos pulmonares de repetición; consideraron como factores adicionales la cifosis dorsal, con el consiguiente enfisema; la lenta circulación pulmonar, en relación con la hiperglobulinemia, aumento de la viscosidad sanguínea y tendencia a la formación de rouleaux de los hematíes, y la disminución, a veces muy marcada, de los anticuerpos en el suero. Estos autores creyeron que la combinación de estos factores constituía un medio perfecto para la formación de pequeños infartos pulmonares que se infectaban secundariamente, simulando el cuadro de episodios bronconeumónicos de repetición. Sin embargo, GLENCHUR, ZINNEMAN y HALL han visto estas infecciones pulmonares en enfermos no encamados y con sólo moderada restricción de sus actividades, por lo que puede incluirse la intervención del mal estado general, la restricción de la ventilación alveolar y la hipostasia pulmonar, salvo en la fase terminal del proceso; tampoco sus enfermos tenían cifosis o enfisema pulmonar; es posible que la hiperglobulinemia y aumento concomitante de la viscosidad sanguínea supusieran una dificultad en la circulación pulmonar; pero esto no pasa de ser una conjetura, ya que no es frecuente el cor pulmonale crónico en estos enfermos; sólo uno de sus 28 enfermos tenía en la autopsia signos de pequeños infartos pulmonares, a juzgar por los trombos hialinos en los pequeños vasos.

En 1954, ZINNEMAN y HALL demostraron que estos enfermos tienen una mala respuesta a los estímulos antígenicos, sugiriendo que la respuesta inmunológica de los enfermos con mieloma múltiple era comparable a los de agammaglobulinemia, siendo el denominador común la reducción profunda de las globulinas inmunológicamente activas. LAWSON y cols. llegaron indepen-

dientemente a conclusiones superponibles. Otro factor que favorezca las infecciones lo constituiría la presencia de neutropenia o agranulocitosis, y así VAUGHN y RA-PIHAEL comunicaron un caso con 1.000 leucocitos, sin granulocitos, que murió por una infección estafilocócica pulmonar; sin embargo, no existió un solo caso de agranulocitosis en los 51 revisados en este trabajo.

Probablemente, los factores que intervienen en la repetición de las neumonías en el mieloma múltiple son numerosos y pueden sumarse, aunque, probablemente, el más importante sea la defectuosa producción de anticuerpos, especialmente en los casos con gran cantidad de globulinas en el suero, teniendo de común con la agammaglobulinemia la intensa reducción de las globulinas del suero inmunológicamente activas.

Diecisiete enfermos murieron con neumonía, bien como causa directa o como hallazgo concomitante, lo que va de acuerdo con otras comunicaciones y refleja tanto el aumento de susceptibilidad de estos enfermos a las infecciones como la gran debilidad general y el curso inexorable del proceso. Pero, al mismo tiempo, la presencia de siete casos de bacteriemia demuestra la incapacidad para fabricar anticuerpos efectivos frente a infecciones no pulmonares por estafilococo, *Proteus*, *coli* y *catarrhalis*, con una incidencia (14 por 100) superior a lo que permitiría una simple coincidencia.

La sensibilidad a la tuberculina dio reacción cutánea positiva en tres, de siete enfermos. Este tipo tardío de hipersensibilidad bacteriana se interpreta frecuentemente como un signo de aumento de la resistencia del huésped frente al antígeno bacteriano, y aunque desde el punto de vista clínico esta hipersensibilidad tardía va paralela a la resistencia bacteriana, se ha demostrado concluyentemente que no se asocia necesariamente con un aumento de la resistencia a la infección por bacilos tuberculosos. GOOD y VARCO creyeron que los enfermos de agammaglobulinemia tenían dificultad para desarrollar hipersensibilidad bacteriana tardía, pero ulteriormente no se ha confirmado esta suposición. No se puede conseguir la transferencia pasiva de la sensibilidad tuberculínica con el suero total de un animal tuberculín-positivo; pero la transferencia de diversas células mesenquimales vivas o muertas origina una sensibilidad tuberculínica local en un animal normal.

Finalmente, un enfermo, de los 51 casos, tenía una artritis muy semejante a la reumatoide, y ulteriormente han visto otro enfermo similar. Ambos casos presentaban una amiloidosis generalizada del tipo primario; en uno de los casos la biopsia sinovial demostró la presencia de amiloide. Estos casos de "artritis reumatoide" en el mieloma múltiple no son excesivamente raros, y los síntomas artríticos son anteriores al diagnóstico del proceso. En ocho casos, DAVIS y cols. demostraron la presencia de amiloidosis concomitantemente con mieloma múltiple y dicho síndrome pseudorreumatoide, y, al mismo tiempo, GOOD y cols. han descrito un síndrome similar en la agammaglobulinemia congénita o adquirida sin amiloidosis concomitante. El mecanismo de la formación de "amiloid" en los casos de mieloma nos es tan desconocido como la formación de "fibrinoide" en la artritis reumatoide y otras enfermedades del colágeno; como se ha observado en enfermos con disminución de la gammaglobulina normal y de los anticuerpos del suero, parece inverosímil que estas alteraciones tisulares en estos casos sean el resultado de una reacción antígeno-anticuerpo, como corrientemente se piensa, no habiéndose excluido el papel de la alergia tisular del tipo tardío (bacteriano).

## BIBLIOGRAFIA

GLENCHUR, H.; ZINNEMAN, H. H., y HALL, W. H.—A. M. A. Arch. int. Med., 103, 173, 1959.

## PRODUCCION Y TURNOVER DE LOS LINFOCITOS

En los últimos años se han hecho numerosos esfuerzos en el sentido de averiguar el promedio de vida de los leucocitos, y con las técnicas de etiquetado isotópico se ha conseguido un progreso real en el conocimiento del tiempo de supervivencia de los linfocitos y granulocitos. La mayoría de los autores aceptan un promedio de vida de 9 a 13 días para los granulocitos y, quizá, 200 días para los linfocitos. Sin embargo, para aceptar este último promedio hay que tener en cuenta todos los trabajos experimentales realizados en estos últimos 30 años, los cuales indican que la masa circulante de los linfocitos tiene un turnover muy rápido, lo que supone un corto promedio de vida.

Las conclusiones previas se basaban en dos observaciones principales: 1) El número comparativamente grande de linfocitos que llegan a la circulación por vía del conducto torácico, suficiente para sustituir una o más veces los linfocitos circulantes, y 2) la desaparición rápida de los linfocitos transfundidos. Con el fin de resolver esta confusión, PERRY y cols. han utilizado una combinación de procedimientos isotópicos y no isotópicos para estudiar el ritmo de aparición de los linfocitos en el conducto torácico y sangre periférica de los perros, etiquetándose los linfocitos tanto "in vivo" como "in vitro".

La producción y desaparición de los linfocitos de la sangre están necesaria y totalmente integradas con la función y destino de la célula, los cuales vienen siendo objeto desde hace tiempo de gran controversia y numerosas teorías. Una sugestión muy importante, basada esencialmente en el terreno morfológico, es que los linfocitos abandonan la sangre y penetran en la médula ósea, donde se constituyen como una célula blástica capaz de diferenciación en otros tipos celulares. PERRY y colaboradores demuestran que los linfocitos, tal y como entran en la sangre, están activamente sintetizando DNA, según se demuestra por la incorporación del  $P^{32}$ ; esta demostración de que los linfocitos, tal y como existen en el conducto torácico, son capaces de una rápida incorporación del  $P^{32}$  en el DNA representa un avance técnico considerable en el estudio de la fisiología de dichas células. Recientemente se han señalado hallazgos similares por CRONKITE, utilizando timidina etiquetada con tritium para marcar el DNA. También PERRY y colaboradores encuentran que los linfocitos etiquetados penetran en la médula ósea después de un plazo breve de permanencia en la sangre periférica tras su entrada por los linfáticos.

De los estudios de PERRY y cols. se desprende que entran en la sangre por vía del conducto torácico linfocitos suficientes para reponer los circulantes varias veces al día. Estas células requieren un tiempo notablemente corto para la incorporación DNA- $P^{32}$ , menos de dos horas después de la administración del isótopo, según se demuestra por la extracción del DNA- $P^{32}$ . Algunas son células morfológicamente jóvenes y pueden observarse en diferentes fases de mitosis; OSGOOD ha hecho observaciones similares en la sangre de una persona adulta normal. Además, la incubación "in vitro" de linfocitos del conducto torácico con  $P^{32}$  demuestra que dichas células son capaces de la incorporación DNA- $P^{32}$ , una propiedad considerada específica de las células, que luego se dividen. Esto supone que el crecimiento, maduración y división de los linfocitos se produce no sólo en el sitio de origen, esto es, en el tejido linfático, sino también durante el período de transporte a la sangre. En suma, los datos obtenidos de la incubación "in vitro" de linfocitos sanguíneos de perros y hombres normales demuestran que incluso los linfocitos circulantes son capaces de sintetizar el DNA, aunque a un nivel muy inferior a los del conducto torácico. Este hallazgo complica enormemente la interpretación de los datos isotópicos hasta ahora obtenidos en términos de promedio de vida de los linfocitos y no puede llegarse a una conclusión definitiva en este sentido.

Como el número de linfocitos en la sangre periférica permanece relativamente constante, en un determinado

período, el número de los que abandonan la circulación debe ser igual al de los que entran. Sin embargo, y hasta ahora, nadie ha sido capaz de dar una explicación totalmente satisfactoria sobre el destino final del linfocito, aunque, como ya dijimos, se piensa que estas células penetrarían en la médula ósea, donde se constituirían en células blásticas; los estudios de PERRY y colaboradores, utilizando linfocitos autólogos etiquetados con  $P^{32}$ , demuestran que, efectivamente, penetran en la médula ósea; pero no han podido ver si se transforman o no en células blásticas.

La presencia en la sangre periférica de actividad máxima de linfocitos DNA- $P^{32}$  el mismo día que la de los granulocitos, después de la etiquetación "in vivo", puede interpretarse como otro dato en favor de que los linfocitos abandonan rápidamente la sangre periférica después de su entrada por los linfáticos, penetran en la médula ósea y luego se liberan simultáneamente con los neutrófilos segmentados. No hay datos en el momento actual sobre la proporción de linfocitos que penetran en la médula en relación con los que salen; pero este estudio, en conjunción con las técnicas histológicas autorradiográficas, proporcionará una respuesta más definitiva sobre si los linfocitos son células pluripotenciales; es posible que los linfocitos proporcionen material nuclear a otros tipos celulares durante su desarrollo, pero esto no podrá resolverse hasta que se haga la observación directa de células etiquetadas específicamente.

Es interesante señalar que no hay un aumento precoz brusco de la actividad linfocítica DNA- $P^{32}$  en la sangre periférica, a pesar de que es muy alta en las primeras horas en el conducto torácico. Como no hay motivos para creer que desaparezcan preferentemente de la sangre las células etiquetadas "in vivo", el factor más importante para determinar la forma de la curva de actividad específica en la sangre periférica sería la proporción de pérdida de células etiquetadas a las no etiquetadas. Probablemente no se produce la reentrada de los linfocitos etiquetados por vía del conducto torácico, ya que no cabría esperar un descenso tan rápido de la actividad específica DNA- $P^{32}$  en la sangre periférica; además, en un período de observación de tres horas, después de la administración de linfocitos etiquetados, no aparece radiactividad en el conducto torácico.

Se precisa sólo leer la literatura acumulada sobre los linfocitos para comprender que sigue siendo un misterio el propósito y destino final de estas células y no se les puede achacar, en contraste con los granulocitos, una función definida, aunque por los datos aquí presentados puede sugerirse que los linfocitos tengan un papel importante en la función fundamental de la médula ósea en la reproducción celular.

## BIBLIOGRAFIA

- PERRY, S.; GRADDOCK, Jr., C. G.; PAUL, G., y LAWRENCE, S. J. A. M. A. Arch. int. Med., 103, 224, 1959.

## INFARTO MIOCARDICO NO DIAGNOSTICADO

Aunque el infarto de miocardio se diagnostica cada vez con mayor frecuencia, continúan apareciendo en la autopsia, especialmente en los curados que no habían sido diagnosticados clínicamente. Como estos infartos no diagnosticados representan una proporción considerable de los observados en la necropsia, JOHNSON, ACHER, BURCHELL y EDWARDS han estudiado 143 casos de infarto agudo curado, o ambos, hallado en la autopsia en relación con los protocolos clínicos, con el fin de determinar la incidencia de la falta del diagnóstico clínico y de intentar aclarar algunos de los factores que oscurecen el diagnóstico.

Sólo en 57, de los 113 enfermos con infartos curados, se había diagnosticado o sospechado clínicamente el proceso, lo que no ocurrió en los 56 restantes. De 63



enfermos que murieron durante un infarto miocárdico agudo, sólo en 38 (60 por 100) se hizo un diagnóstico clínico correcto.

El factor más importante en el fracaso diagnóstico de infartos curados o agudos fue la ausencia del dolor torácico característico durante el ataque o la falta de una historia previa de angina pectoris; esta historia se apreció con doble frecuencia en los enfermos con infartos curados que habían sido vistos repetidamente que en los observados sólo por su enfermedad terminal. Sin embargo, aun entre los del primer grupo había una proporción del 41 por 100 sin historia de angor ni de dolor subesternal agudo previo, incluso aunque se observaran en la autopsia una intensa aterosclerosis coronaria y grandes cicatrices miocárdicas. La coexistencia de disnea aguda, insuficiencia cardíaca congestiva o diabetes mellitus no influenció marcadamente la incidencia del diagnóstico antemortem correcto. El promedio de edad de los enfermos con infarto agudo no diagnosticado era superior en 4 años al de los restantes, pero fue igual la distribución por sexos.

Aunque se presentó insuficiencia cardíaca congestiva en la cuarta parte de los enfermos con infarto no diagnosticado, no se sospechó el proceso por la ausencia del dolor torácico; esta actitud quizá se deba a algunos estudios clínicos recientes que han subrayado la rareza del infarto miocárdico indoloro. Es cierto que la mayoría de los enfermos con infarto agudo tienen algún dolor torácico; pero en un número apreciable el dolor no es intenso ni prolongado y es pasado por alto u olvidado por el enfermo. Además, ocasionalmente, cuando el enfermo viene teniendo ataques repetidos de dolor anginoso, es difícil saber qué ataque representa el comienzo del infarto miocárdico.

Uno de los principales factores que enmascaran el dolor del infarto miocárdico agudo lo constituye la pérdida de la consciencia, que tan frecuentemente acompaña a estos ataques. Esta dificultad para la apreciación del dolor puede deberse a diferentes trastornos. En efecto, puede ser la consecuencia directa de un infarto cerebral concomitante con el miocárdico o estar

relacionado con un empeoramiento de la circulación cerebral como resultado de la disminución del volumen cardíaco de expulsión tras el infarto miocárdico. La hipotensión consecutiva a una hemorragia intensa, a una operación o a la anestesia raquídea puede originar una insuficiencia de la circulación cerebral, así como también del flujo coronario. Los narcóticos administrados durante los primeros días del postoperatorio para combatir el dolor, pueden enmascarar el dolor cardíaco. Además, puede presentarse el infarto miocárdico fatal en el curso de enfermedades en las que hay un trastorno de la circulación cerebral, como en la uremia, coma diabético y otros trastornos metabólicos.

Tanto en los infartos agudos como en los curados, el diagnóstico antemortem correcto se hizo con mayor frecuencia cuando las lesiones eran conglomeradas y transmurales en extensión que cuando lo fueron placulares y subendocárdicas. Se diagnosticaron en menor proporción los infartos transmurales localizados lateralmente y de los subendocárdicos se diagnosticaron con más dificultades los situados lateral y posteriormente. Estas diferencias en la frecuencia diagnóstica no estaban en relación con la incidencia del dolor, sino, probablemente, con la mayor posibilidad de obtener confirmación electrocardiográfica cuando el infarto miocárdico es anterior.

En 20 de los 47 enfermos con infarto miocárdico agudo con ECG tomados desde el comienzo del cuadro, los datos electrocardiográficos fueron positivos, y en otros 9 eran sugestivos; así, en 29, de los 47 casos (62 por 100), había evidencia electrocardiográfica de infarto agudo. Estos resultados reflejan probablemente un número insuficiente de electrocardiogramas en el curso ulterior de enfermos cuyos síntomas no sugieren fuertemente el infarto y, al tiempo, no son un buen índice de la exactitud diagnóstica del electrocardiograma.

#### BIBLIOGRAFIA

JOHNSON, W. J.; ACHOR, R. W. P.; BURCHELL, H. B., y EDWARDS, J. E.—A. M. A. Arch. int. Med., 103, 253, 1959.

## SESIONES DE LA CLINICA DEL PROF. C. JIMENEZ DIAZ

Cátedra de Patología Médica. Clínica del Hospital Provincial. Madrid. Prof. C. JIMENEZ DIAZ

### SESIONES DE LOS SABADOS. — ANATOMO-CLINICAS

Sábado 11 de abril de 1959.

#### REUMATOIDE MALIGNO, INFECCIOSO DISPLASMATICO

Prof. LÓPEZ GARCÍA y Dr. RAMÍREZ.—Enfermo A. V. C., de 67 años, natural de la provincia de Madrid, que ingresó en nuestro servicio en enero de 1957, contando la siguiente historia clínica: Desde unos treinta años antes venía padeciendo dolores en rodillas y tobillos, con hinchazón y enrojecimiento, aumento de la temperatura local y fiebre no muy elevada. Estos episodios le duraban unos quince días, quedando luego completamente bien, y repitiéndose una vez al año, aproximadamente. Veinte días antes de ingresar notó grandes dolores en ambas piernas, rodilla, hasta el talón, con sensación de calambres, hormigueos, y poniéndose las articulaciones rojas y calientes, haciendo casi imposible la marcha. No tenía fiebre, y la orina y deposiciones eran normales. Ocho días antes de ingresar, dolor violento en hipocondrio derecho, que se irradiaba en hemi-

cinturón hacia escápula. A partir de este accidente pierde el apetito y siente gran astenia, ingresando con estas molestias y el cuadro articular anteriormente descrito.

Antecedentes personales, anginas frecuentes. Familiares, sin interés.

Exploración: bien constituido y nutrido. Palidez discreta de la piel y de mucosas. Tórax: espiración alargada, roncus y sibilancias diseminadas. Tonos cardíacos puros y rítmicos. Se palpaba el hígado a unos 4 traveses, liso, aumentado de consistencia y no doloroso. No se palpaba ni percütía el bazo. La exploración articular arrojaba, como datos positivos, dolor a la flexión de columna lumbar, con discreta rigidez de la misma. Caderas y sacroiliacas, libres. Ambas rodillas estaban moderadamente infiltradas, aumento de la temperatura local y dolorosa a la movilización. Igualmente en tobillos e interfalángicas de los dedos de los pies. Resto de articulaciones, libres. Tensión arterial, 100/60. Pulsos periféricos conservados. Ningún signo neurológico.

Exploraciones complementarias: Sangre, hemoglobi-