

EDITORIALES

EL SINDROME DISGAMMAGLOBULINEMICO

Los espectros electroforéticos de las proteínas del plasma que muestran picos globulínicos marcados y homogéneos, se han interpretado hasta el presente como correspondientes a mieloma múltiple, crioglobulinemia o macroglobulinemia; este patrón electroforético se diferencia claramente del aumento de las globulinas con picos redondeados y difusos que se ve en la cirrosis, púrpura hiperglobulinémica y hepatitis. Recientemente, HAMMACK, BOLDING y FROMMEYER presentan los estudios clínicos y de laboratorio sobre cuatro enfermos, de los cuales tres tenían una historia de frecuentes neumonías. En todos ellos se demostraron picos marcados de gammaglobulina en la electroforesis del suero. Los estudios con la ultracentrifuga no revelaron la existencia de macroglobulinemia y fueron negativas las pruebas de crioglobulinas y piroglobulinas. Los estudios inmunológicos mediante las técnicas de difusión en gel demostraron que estas proteínas eran similares a las del mieloma en tres enfermos y a las macroglobulinas en el caso restante. Sin embargo, en una observación continua, que duró de uno a tres años y medio, no pudieron encontrarse síntomas ni signos clínicos de mieloma, como tampoco, anomalías de la médula ósea.

En los últimos años se han descrito diferentes trastornos de la síntesis de proteínas, especialmente en lo que se refiere a una deficiente producción de las proteínas del plasma, como, por ejemplo, la agammaglobulinemia, la afibrinogenemia, la alfa-betaglobulinemia y la analbuminemia. Estos trastornos son generalmente defectos congénitos de la síntesis de proteínas, aunque ocasionalmente pueden ser secundarios a otros procesos. Sin embargo, sólo en el mieloma se ha descrito una producción excesiva y anormal de proteínas del plasma, que se caracterizan electroforéticamente por picos homogéneos y marcadamente definidos.

También se han descrito anomalías de la síntesis de proteínas, que provocan alteraciones de las propiedades fisicoquímicas, como ocurre en la macroglobulinemia, cuya característica primaria es una proteína de alto peso molecular. También se han descrito crioglobulinas y criofibrinógeno, asociados generalmente con el mieloma u otros procesos malignos, y también se ha visto la presencia de piroglobulinas (proteínas séricas que coagulan a 56° C), tanto en el suero como en la orina de enfermos con mieloma. Al contar con la electroforesis en papel, que hace más fácil la separación de las proteínas en gran escala, sale a la luz otro grupo de "disproteinemias", en el que encajan los cuatro enfermos de este trabajo, aunque todavía no haya prueba definitiva de que estos enfermos no lleguen a desarrollar un mieloma clásico. BLOOM y cols. observaron la presencia en el suero de actividad anticomplementaria hasta diecisiete años antes de la aparición clínica del mieloma, y en tres de los cuatro enfermos de este trabajo existía actividad anticomplementaria; no saben si este hallazgo tendrá o no una significación pronóstica, aunque, por el momento, una observación hasta de tres años y medio no ha permitido obtener ningún dato de evidencia clínica.

El cuadro clínico en tres de los cuatro enfermos era el de infecciones neumocócicas repetidas. En la electroforesis del suero se encontraron uno o más picos marcados y homogéneos, similares a los considerados como características del mieloma. En el caso restante se demostró la presencia de macroglobulinas por el método de la ultracentrifugación y el empleo del antisero de conejo antimacroglobulina; el patrón ultracentrifugo demostraba un 4,3 por 100 de macroglobulinas, pero

esto no incluía la cantidad total encontrada en el análisis electroforético. Sin embargo, con el método inmunológico se vio una cantidad alta de macroglobulinas, y como cualquier aumento de macroglobulinas por encima del 2-3 por 100 de las proteínas totales puede considerarse superior a lo normal, no hay duda de que existía un aumento evidente de las globulinas 19 S; como el antisero antimacroglobulina reacciona sólo con la macroglobulina gamma, cabría la explicación de que existiera una disminución de la macroglobulina alfa, normal concomitantemente con el aumento de la macroglobulina gamma. Los estudios inmunológicos en los otros tres enfermos demostraron reacciones con los antiseros totalmente típicas de las proteínas del mieloma; se deduce de ello, por lo tanto, la similaridad antigenica entre los sueros de estos enfermos y el de los de mieloma. Sin embargo, el estudio radiológico de los huesos no mostró lesiones mielomatosas y en la punción esternal no se vio aumento de las células plasmáticas. SMITH estudió trece enfermos con picos gammaglobulinicos marcados, aplicando a este trastorno el término de "paraproteinemia no mielomatosa"; algunos de estos enfermos tenían macroglobulinas, y otros, crioglobulinas, con incidencia alta de neumopatías crónicas. Igualmente, OWEN y RIDER observaron cuatro enfermos con espectro similar, sin otros datos de mieloma, y en otros dos de ellos se vieron episodios repetidos de neumonía.

En el momento actual se piensa que no hay justificación para considerar que estos enfermos tengan un mieloma clásico, por lo que HAMMACK y cols. proponen el término de "síndrome disgammaglobulinémico", con lo que quieren indicar que hay una alteración en la gammaglobulina, que se manifiesta por infecciones repetidas y que en su producción pueden intervenir diferentes etiologías.

A pesar del aumento en la gammaglobulina, tres de estos enfermos eran clínicamente similares a los de agammaglobulinemia, según se demostró por un título muy bajo de isohemaglutininas y la mala respuesta de anticuerpos a la inyección de vacuna tifífica; situación, por lo demás, que se observa frecuentemente en el mieloma típico. Aunque sólo uno de estos enfermos ha sido tratado con gammaglobulina comercial, están haciendo estudios para determinar si así puede hacerse una protección contra las infecciones repetidas. El suero de tres enfermos mostró una cifra baja de properdina durante un período libre de infección, lo que puede constituir un factor importante en la gran susceptibilidad de estos enfermos a las infecciones. Sin embargo, no hay claridad sobre las relaciones entre esta cifra baja de properdina y el síndrome disgammaglobulinémico.

BIBLIOGRAFIA

HAMMACK, W. J.; BOLDING, F. E., y FROMMEYER, Jr., W. B.—
Ann. Int. Med., 50, 288. 1959.

EXUDACION ALBUMINOSA GASTROINTESTINAL EN LA PROTEINEMIA IDIOPATICA

El término de hipoproteinemia idiopática o esencial indicaba nuestra ignorancia respecto a la causa de la gran disminución de proteínas del plasma en un grupo pequeño, pero interesante, de enfermos; otras denominaciones, como enfermedad edema, "nefrosis sin nefro-

sis", nefrosis sin albuminuria e hipoproteinemia hipermetabolítica describen algunas de las características del proceso.

La hipoproteinemia afecta exclusivamente a la fracción albúmina, y el signo principal, a veces el único, es el edema, que puede hacerse muy extenso e incluso llegar a ser fatal. El proceso es más frecuente en los niños, y en ocasiones cura espontáneamente; nunca se presenta hipercolesterolemia, como en la nefrosis. La mayoría de los cuarenta casos referidos en la literatura han sido sometidos a una amplia investigación clínica, bioquímica y hasta necrópsica sin que se haya podido explicar la hipoproteinemia, ya que no se han encontrado alteraciones hepáticas, podía eliminarse la inacción y no se vieron pérdidas externas de proteínas por el riñón, la piel o el aparato respiratorio. Quedaba como última posibilidad la pérdida interna de proteínas, ya apuntada en 1935 por COPE y GOADBY, considerada entonces como improbable; pero, como luego veremos, esta postura ha resultado ser la correcta.

En estudios metabólicos tras infusiones de albúmina en un caso de hipoproteinemia idiopática, ALBRIGHT y colaboradores demostraron que el defecto básico era el aumento de la destrucción proteica, conclusión a la que también llegaron KINSELL y cols., utilizando aminoácidos etiquetados. SCHWARTZ y THOMSEN confirmaron este hecho, empleando albúmina etiquetada con I^{131} e igualmente lo comprobaron otros autores siguiendo la misma técnica; en todos los casos se vio claramente que se pierde albúmina, pero que su síntesis no es escasa, sino grande y que el turnover era rápido en relación con la albúmina total y la circulante; por ello, SCHWARTZ y THOMSEN propusieron el término de hipoproteinemia hipermetabolítica. Estas investigaciones no resolvieron el problema; pero, al demostrar que la síntesis de albúminas es normal, abocan a que la hipoproteinemia se deba a la pérdida de proteínas, y esto condujo a la investigación de las causas de esta pérdida.

En 1957, CITRIN y cols. describieron un caso de gastritis hipertrófica asociada con hipoproteinemia y edemas, observando que en el estómago flúvia un líquido rico en proteínas, y por medio de la albúmina I^{131} demostraron una pronunciada pérdida de albúmina en el estómago y un turnover rápido del pequeño pool de albúminas. STEINFELD y cols. hicieron un hallazgo similar en enfermos con enteritis regional y colitis ulcerosa crónica inespecífica. Ahora bien, si la albúmina no se demuestra directamente en el jugo gástrico, la postura se complica cuando existen grandes cantidades de enzimas proteolíticas, ya que entonces la albúmina etiquetada se degrada a aminoácidos y la sustancia trazadora se absorbe para eliminarse después por la orina; no habría, pues, aumento de la eliminación fecal de I^{131} , indicando la pérdida de albúminas a la luz gastrointestinal, y en los estudios metabólicos este catabolismo de las albúminas se registraría como "interno".

Este inconveniente ha sido soslayado por GORDON, quien ha etiquetado con I^{131} la polivinil pirrolidona; este polímero sintético no es atacado por las enzimas proteolíticas y, después de la inyección intravenosa con un tamaño molecular adecuado (40.000), pueden demostrarse en las heces cantidades anormalmente grandes de I^{131} si hay "filtración" al tracto gastrointestinal. Recientemente han aparecido de modo simultáneo dos trabajos sobre este problema y utilizando la técnica antes citada. GORDON demuestra en sus nueve casos que el tracto gastrointestinal es el sitio donde se pierden las albúminas en este proceso y cómo este fenómeno es en sus consecuencias metabólicas totalmente similar a las pérdidas por el riñón o la piel, propone designar al trastorno con el nombre de "enteropatía exudativa" y que debe reservarse el término de hipoproteinemia hipermetabolítica para aquellos casos de verdadera exacerbación del catabolismo endógeno.

Por otro lado, SCHWARTZ y JARNU, utilizando la polivinil pirrolidona proporcionada por el propio GORDON, llegan a conclusiones superponibles; como hecho interesante refieren que la pérdida más alta la observaron en un caso de estatorrea. Revisando la literatura, es-

tos autores encuentran que en las tres cuartas partes de los casos existían síntomas y signos gastrointestinales; en cuatro casos, por lo menos, predominaban las diarreas y en tres casos existía una gastritis hipertrófica. Estos fenómenos venían siendo interpretados como de ninguna significación en relación con la enfermedad básica o, al menos, como secundarios a la hipoproteinemia; pero no hay más remedio que llegar a la conclusión de que la enfermedad gástrica o intestinal constituye la alteración básica en algunos de estos casos. En un caso de gastritis hipertrófica, la gastrectomía resolvió totalmente el problema y tres meses después de la operación habían desaparecido los edemas y era normal la albuminemia, así como también la prueba de la polivinil pirrolidona I^{131} . El estudio histológico del intestino ha demostrado en la mayoría de estos casos la existencia de unos "gránulos peculiares", similares a la hemofuscina, situados en las células de la capa muscular externa, observación superponible a la obtenida por EHRENBUET en el espirue.

La hipoproteinemia por pérdida de proteínas en el tracto gastrointestinal puede asociarse con otras enfermedades; es bien conocido que el cáncer de estómago puede acompañarse de hipoproteinemia, y por ello, SCHWARTZ y JARNU estudian tres enfermos, de los que uno, con una eliminación fecal del 7 por 100, tenía un cáncer extenso e inoperable, y los estudios electroforéticos del jugo gástrico demostraron albúmina libre; esto es, la hipoproteinemia de este enfermo tenía un mecanismo similar a la de la gastritis hipertrófica.

Por ahora queda sin aclarar la causa actual de la exudación de las proteínas, ya que no se sabe si se debe a la filtración capilar, a un trastorno de la mucosa o a ambos fenómenos, puesto que las observaciones histológicas no han proporcionado datos de evidencia cierta.

BIBLIOGRAFIA

- GORDON, Jr., R. S.—*Lancet*, 1, 325, 1959.
SCHWARTZ, M., y JARNU, S.—*Lancet*, 1, 327, 1959.

APOPLEJIA HIPOFISARIA

No se tiene siempre presente la amplitud del repertorio sintomático que exhiben los tumores hipofisarios. Varía desde el tipo clásico, con defectos del campo temporal y signos de acromegalia, al que cursa con insuficiencia hipofisaria, síntomas resultantes de la difusión extraselar y efectos endocrinos remotos del tipo del hipotiroidismo o disfunción suprarrenal. En otras ocasiones, en cambio, se inician con un cuadro dramático que es la consecuencia de un infarto brusco del tumor, esto es, el síndrome de "apoplejia hipofisaria". Este modo de presentación es el menos conocido, ya que es relativamente raro; así, no se observó en ninguno de los ciento diecisiete casos consecutivos estudiados por NURNBERGER y KOREY. Sin embargo, no es tan raro como para que el médico general, en un caso dado, deje de tenerlo presente, y sobre este tema insisten JEFFERSON y ROSENTHAL con motivo de la descripción de dos de tales casos. En el primero se trataba de un hombre de sesenta y cuatro años que presentó una cefalea frontoorbitaria izquierda seguida rápidamente de parálisis del III y IV pares craneales, con una brusquedad tal que hizo pensar en un aneurisma carotideo intracraneal; en la radiografía de cráneo se vio un gran aumento de tamaño de la silla, apuntando a un tumor hipofisario, con probable extensión extraselar; en la operación se encontró una completa necrosis licuante del contenido de la silla, cuyo material era estéril en el cultivo e histológicamente no purulento; se hizo el diagnóstico de destrucción espontánea del tumor, por infarto, y el enfermo cursó perfectamente. El segundo caso correspondía a una mujer de cuarenta y siete años, que al cabo de dos meses de

cefaleas verticales de repetición quedó súbitamente ciega, con intensísimo dolor de cabeza generalizado; mostraba un síndrome meníngeo con fiebre y una hemiplejia derecha, con signos de hipofunción hipofisaria, aumento de tamaño de la silla e hiposuprarrenalismo; se pensó en una infección intracranal secundaria a la invasión del seno esfenoidal por un tumor hipofisario, pero el líquido cefalorraquídeo era estéril; en la operación se encontró un extenso adenoma cromófobo necrosado, que se pudo diagnosticar por la producción del infarto espontáneo; la enferma no recuperó la visión y permaneció durante varias semanas con trastornos de la memoria.

Las pequeñas alteraciones degenerativas, como quisteitos o áreas de hemorragia, son rasgos relativamente familiares de los adenomas hipofisarios; pero, aunque se han descrito casos aislados, es menos conocida la destrucción aguda y extensa, lo cual puede ocurrir espontáneamente como consecuencia de traumatismos del cráneo o después de la irradiación. Se piensa, en general, que la degeneración súbita masiva tiene un origen vascular; el hallazgo habitual es la necrosis hemorrágica, predominando una u otra. Se atribuye el infarto a la dificultad circulatoria en la silla, originada por el aumento de presión causado por el tumor en un espacio limitado; por otro lado, una anomalía primaria puede hacer especialmente susceptibles los vasos adenomatosos a la ruptura o la oclusión, o el tumor puede haber crecido más que su aporte sanguíneo. Es posible que tengan también importancia las peculiaridades de la propia circulación hipofisaria, cuya complejidad funcional puede interferirse por el crecimiento del edenoma.

La apoplejia hipofisaria se presenta habitualmente tras un período esencialmente asintomático. Comienza con cefalea brusca, siguiéndose de pérdida de la visión, diplopia, somnolencia y confusión o coma; hay signos de irritación meníngea, con sangre o pus en el líquor, y de colapso circulatorio. Todos estos signos son fácilmente explicables; el aumento agudo de tamaño de la masa hipofisaria durante o después del infarto puede ejercer una presión dorsal sobre el quiasma o lateralmente sobre las estructuras del seno cavernoso. Si se rasga el diafragma selar, puede pasar sangre al espacio subaracnoideo o exprimirse material necrótico que provoca la pleocitosis leucocitaria. La cefalea es consecuencia del aumento de la tensión intraselar, de la reacción meníngea o de ambas cosas, y el profundo colapso circulatorio y la alteración electrolítica corresponden a una crisis adisoniana. Finalmente, la compresión del hipotálamo contribuye al resultado fatal, lo que realmente es lo habitual.

Los dos casos de JEFFERSON y ROSENTHAL tenían un infarto blanco; en el segundo enfermo la necrosis era extensa, pero no completa, y en el primero progresó hasta la total licuación del tejido hipofisario, lo que has-

ta ahora no había sido descrito; en ambos casos, la licuación pudo considerarse como una necrosis estéril y no como un absceso.

La parálisis del III y IV pares en un enfermo y la ceguera abrupta permanente en la otra pueden atribuirse al estiramiento o compresión bruscos de los nervios por la masa tumoral inmediatamente después del infarto; sin embargo, la hinchazón había desaparecido, puesto que no se vio en la operación distensión de la silla ni desplazamiento del seno cavernoso en la operación del primer caso, y tampoco, una tensión extraordinaria de las vías ópticas en el segundo. La hemiparesia derecha y la disfasia inicial, probablemente por la interferencia con el flujo por la cerebral media, suponen un ejemplo de la presentación hemipléjica de algunos de estos casos.

En el pasado se prestó poca atención a los trastornos electrolíticos en la apoplejia hipofisaria, aunque sí se había mencionado el descenso de la presión arterial. Son importantes estos signos de hiposuprarrenalismo, que fueron leves en el primer caso e intensos en el segundo, y la incapacidad para corregirlos antes de la era corticoides suponía una gran mortalidad.

La fuerte y no corriente irritación meníngea, con pleocitosis del líquor del segundo caso, sugería una infección piógena; pero la meningitis debió ser química como consecuencia de la contaminación del espacio subaracnoideo por material tumoral necrótico; la profunda depresión de la conciencia, que cursó hacia una negligencia persistente y entorpecimiento mental, habla en favor de un trastorno cerebral basal, indudablemente causado por la compresión o irritación del hipotálamo.

En ninguno de los casos fue posible determinar exactamente la edad del tumor; si se tienen en cuenta la dolencia tardía y la pobre constitución del primer enfermo y el escaso vello y la mala respuesta al frío de la segunda, habría que cifrarla en treinta o más años; pero, por otro lado, estos síntomas endocrinos pueden ser la expresión de una discrasia hipofisaria genética, que sólo ulteriormente puede estimular el desarrollo de un adenoma.

Se tiene la idea de que los infartos son más corrientes en los adenomas eosinófilos que en los cromófobos; pero la literatura sugiere lo contrario, lo que no es de extrañar, puesto que estos últimos son mucho más frecuentes. El segundo caso era de este tipo; pero en el primero no pudo identificarse tejido hipofisario, y aunque el enfermo tenía rasgos algo groseros, no eran claramente acromegálicos, y no hay que olvidar que en los tumores cromófobos pueden existir áreas de eosinofilia.

BIBLIOGRAFIA

JEFFERSON, M., y ROSENTHAL, M. D.—*Lancet*, 1, 342, 1959.