

a la unidad y en los casos no leprosos igual o superior.

Si expresamos estos datos en una relación de coordenadas, en las abscisas los valores de la reacción y en las ordenadas los valores del control, obtendremos ángulos menores de 45° en los enfermos hansenianos y mayores en los sujetos que padecen otros procesos o que están sanos (véase figs. 1 y 2).

Estos resultados no pretenden afirmar que dispongamos de una nueva reacción de valor específico, sino tan sólo que nos obligan a una ampliación de las investigaciones con objeto de comprobar su exactitud y su valor, así como al estudio de modificaciones técnicas que deban de ser introducidas.

#### SUMMARY

The authors observe that adding 0,1 c. c. of Mitsuda's antigen to blood treated with sodium citrate in Westergreen's technique of sedimentation rate, slows up the latter in Hansen patients, whereas in normal patients there is an

increase or no change. They believe that this simple test may be of interest in diagnosis.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren beobachteten, dass eine Zugabe von 0,1 ccm. Antigens von Mitsuda zu dem Citratblut bei der Westergreen'schen Methode der B. S. G. bei den Hansen'schen Patienten zu einer Verzögerung führte, wogegen man bei den Normalen keinerlei Veränderung oder eine Beschleunigung auftreten sah. Man glaubt, dass diese einfache Probe für die Diagnose wichtig sein kann.

#### RÉSUMÉ

Les AA. observent que l'addition de 0,1 c. c. d'antigène de Mitsuda au sang citraté dans la technique de Westergreen dans la vitesse de sédimentation, provoque un retard chez les malades Hanséniens, tandis qu'elle n'est pas modifiée ou qu'elle s'accélère chez les normaux. Ils croient que cette simple preuve peut avoir un intérêt diagnostique.

## NOTAS CLÍNICAS

### LINFOCITOSIS AGUDA INFECCIOSA

V. SANCHÍS BAYARRI, V. FERRER SOLER  
y R. MARCO AHUIR

Facultad de Medicina. Cátedra de Higiene y Microbiología.  
Catedrático: Dr. V. SANCHÍS BAYARRI.  
Valencia.

La "linfocitosis aguda infecciosa" es un término introducido en Medicina por CARL H. SMITH<sup>1</sup>. Se trata de un proceso de carácter infeccioso y epidémico, de etiología desconocida, con un período de incubación de doce a veinte días seguidos, como signo fundamental, de una leucocitosis con linfocitosis, que persiste generalmente de dos a siete semanas. Según C. H. SMITH, se trata de una infección benigna, distinta de la mononucleosis infecciosa y de la leucemia linfoide, aguda o crónica. Los síntomas clínicos, de variable intensidad, generalmente son poco acentuados, faltando casi siempre la esplenomegalia y la hepatomegalia.

Es interesante separar este síndrome de la llamada "angina monocítica" o "mononucleosis infecciosa", o mejor, "fiebre ganglionar de Pfeiffer", con la que podría fácilmente confundirse. De todos modos, el concepto que se tiene de la angina monocítica a veces deja la duda de si

se trata de un mismo proceso, el descrito por PFEIFER y el descrito por SCHULTZ (angina monocítica), pues el trabajo del primero no menciona esta angina. DEUSSING describió en 1922 una angina difteroide con linfocitosis, que denominó por ello angina "linfoido-celular". Estos diversos nombres, en opinión de la mayoría de los hematólogos modernos, designan una misma cosa, y la identidad entre la angina monocítica de Schultz, la angina linfoide-celular de Deussing y la antigua fiebre ganglionar de Pfeiffer parece segura. Este concepto unitario se apoya solamente en datos clínicos, la fiebre, las adenopatías generalizadas, la esplenomegalia ligera y el cuadro hemático, caracterizado por la mononucleosis o linfo-mononucleosis, lo que pone de manifiesto la dificultad de clasificación de las células linfoideas que se encuentran en la sangre, y además por fuerte leucocitosis. De todos modos, una reacción serológica descubierta por PAUL y BUNNELL ha probado la identidad de todos estos cuadros, pues es positiva en todos ellos. La reacción de "Paul-Bunnell o del antiguo heterófilo" consiste en la aparición de aglutininas contra los glóbulos rojos de carnero en los sujetos afectos de fiebre ganglionar de Pfeiffer, reacción que no presentan los individuos con síndromes linfocitarios semejantes, pero de otra etiología: sarampión, tos ferina,

agranulocitosis, leucemia linfática, sífilis, etc. La reacción es, pues, de elevado valor patognomónico. Una serie de pruebas de laboratorio permitieron separar y afirmar la especificidad de la reacción en relación con la reacción de Hanganatziu y Deicher sobre los propios glóbulos. Según BUNNELL, esta reacción del "antígeno heterófilo" o de los hematies de carnero se presenta hasta diluciones del 1/8 en individuos normales, y a partir del 1/16 ya debe considerarse específica.

Y lo particular del cuadro de "linfocitosis aguda infecciosa" es que, pudiendo tener un síndrome clínico y hematológico muy semejante al de la angina monocítica, la reacción del "antígeno heterófilo" de PAUL y BUNNELL es negativa, lo que en opinión de C. H. SMITH es suficiente para considerarla como una enfermedad diferente.

Los hechos clínicos en que se basa este autor para fundamentar su aserto son los siguientes:

En 1940 fué admitido en el Hospital de Nueva York, para ser operado de hernia inguinal, un muchacho de seis años. Se le practicó un examen de sangre y se encontró una cifra de leucocitos de 44.300 por milímetro cúbico, y en su fórmula leucocitaria, 79 por 100 de linfocitos. Esta hiperleucocitosis y linfocitosis persistió durante nueve días. Aparte de la hernia, la otra anormalidad era una garganta profundamente congestionada. No había fiebre ni adenopatías, y el bazo y el hígado eran normales. La reacción con el antígeno heterófilo resultó negativa.

En el mismo año fué admitido en el hospital un muchacho de tres años y medio por presentar una reacción leucocitaria anormal; con anterioridad había sido visto, diecisésis días antes, en otro hospital por dolores de espalda, cuello y cabeza. Su estado era afebril, y en exploración clínica solamente se le apreció unos nódulos inguinales y cervicales posteriores pequeños. Su cuadro hemático dió 98.000 leucocitos por milímetro cúbico, con un 82 por 100 de células clasificadas como linfocitos. Se estableció el diagnóstico de leucemia linfática crónica. La duración de esta leucocitosis fué de diecinueve días, durante los cuales el enfermo continuó sin fiebre, sin bazo palpable y sin más síntomas que sus pequeños ganglios. La reacción "heterófila" dió resultado negativo en tres ocasiones.

Estos dos niños presentaron, pues, las siguientes características: una linfocitosis y una leucocitosis exagerada; curso benigno, ausencia de esplenomegalia y adenopatías discretas, reacciones de Paul Bunnell negativas, sin manifestaciones de mononucleosis y de leucemia linfoblástica aguda. El examen de la punción esternal dió una elevación en el número de linfocitos. El autor concluyó que era una enfermedad claramente diferenciable, tanto clínica, hematológica y serológicamente de la mononucleosis infecciosa, leucemia y de las infecciones asociadas con linfocitosis.

En 1944 fueron observados cuatro casos más

en un hospital de Nueva York. Su contagiosidad fué establecida por aparecer en tres miembros de una misma familia y el otro por contagio hospitalario, los que presentaron síntomas algo severos, pues junto con la leucocitosis, que alcanzó en alguno de ellos las cifras de 55.000 a 62.300 leucocitos por milímetro cúbico, y los porcentajes de linfocitos llegaron a ser del 75 por 100, 85 por 100 y hasta el 90 por 100; otros síntomas clínicos fueron algo notables: fiebre, vómitos y dolor abdominal, hasta el extremo de hacer pensar en la necesidad de una intervención quirúrgica, que no llegó a realizarse.

Un grupo de pacientes vistos por REYERSBAC y LENERT<sup>2</sup> y clasificados por ellos como mononucleosis infecciosa sin signos clínicos, entrarían en la categoría de la enfermedad que nos ocupa.

Se trataba esta vez de niños hospitalizados convalecientes de reumatismo agudo. En el espacio de seis meses, 16 niños de seis a doce años presentaron fuertes leucocitosis, de 18.000 a 59.300 leucocitos, y de ellos el 71 al 93 por 100 linfocitos, los cuales ofrecían un aspecto normal, sin que hubiese monocitosis o las modificaciones propias de la mononucleosis infecciosa. No presentaron ni esplenomegalia, ni hepatomegalia, ni tampoco fiebre, ni faringitis, ni rash. Estos casos, que fueron de buenas a primeras calificados de "mononucleosis infecciosa sin síntomas clínicos", tuvieron la reacción de Paul-Bunnell negativa, por lo que se les catalogó finalmente como linfocitosis infecciosa aguda.

En otros dos casos, THELANDER y SHAW<sup>3</sup>, en niños de dos y medio a tres años y medio, se vió un síndrome meningo-encefálico, en que los análisis de sangre demostraron la existencia de una linfocitosis aguda. Dichos casos presentaron ligeras adenopatías. DUNCAN<sup>4</sup> señaló en un niño de cuatro años con fuerte fiebre, que alcanzó al cuarto día 39,5°, con síndrome de dolor abdominal y cierta tendencia a contractura muscular. El recuento globular dió 110.000 glóbulos blancos, y de ellos el 92 por 100 linfocitos. El mismo autor observó luego otros dos casos en adultos jóvenes, de diecinueve y veinte años, los cuales presentaron un síndrome de catarro naso-faríngeo, con ligera fiebre, que fué acompañada de una erupción morbiliforme y el líquido cefalorraquídeo con ligera linfocitosis, sin que hubiese signos apreciables de meningoencefalitis. El recuento de leucocitos en sangre dió, respectivamente, 28.000 y 22.000 por milímetro cúbico, y de ellos el 83 y 65 por 100 linfocitos, respectivamente. El proceso no les duró más de unos días, y las cifras de leucocitos fueron más bajas que en los casos hasta entonces observados en los niños. Por lo demás, el síndrome faríngeo era claro e intenso. El autor terminaba con que se trataba de linfocitosis infecciosas agudas abortadas.

Otro caso fué visto por BELOFF y GANG<sup>5</sup> en un niño de seis meses con un síndrome que hizo pensar en una localización bulbar de poliomielitis.

tis. La temperatura llegó a  $40^{\circ}$ , con parálisis faciales y rigidez de nuca. Una punción lumbar permitió ver en el líquido cefalorraquídeo hasta 50 células por milímetro cúbico, la mayoría linfocitos. Dos días después la temperatura era normal y el líquido cefalorraquídeo sin células. La sangre tenía, entre tanto, 26.400 leucocitos por milímetro cúbico, con el 70 a 81 por 100 de linfocitos normales. Como la reacción de Paul-Bunnell fué negativa, el autor terminaba diciendo que se trataba de un caso del proceso que nos ocupa, con intensas manifestaciones nerviosas.

En definitiva, se trata de un síndrome bastante vario, con manifestaciones de catarro naso-faríngeo lo más a menudo, alguna vez con

señalado este proceso; por ello juzgamos de algún interés relatar tres casos que hemos visto recientemente, que se semejan mucho a los casos americanos.

Ha sido el primero el de una niña de tres años, P. A., de Valencia, la cual, nacida a término en un parto normal, tuvo tos ferina a los diecisiete meses, curando en cuatro semanas. En el momento de nuestra historia media 87 cm. de estatura y pesaba 16,300 kilogramos. No tenía ningún antecedente familiar ni personal de interés.

El 18 de enero de este año, hacia las doce del día, aquejó dolores en las piernas y de cabeza, región frontal. Fiebre,  $38.5^{\circ}$ . La cara se encontraba normal, menos un ligero edema palpebral. Sensorio normal, y su atención se fija, como de ordinario, en las cosas que le rodean. Lengua ligeramente saburral. La amígdala derecha, enrojecida, presenta algunos folículos puntiformes.

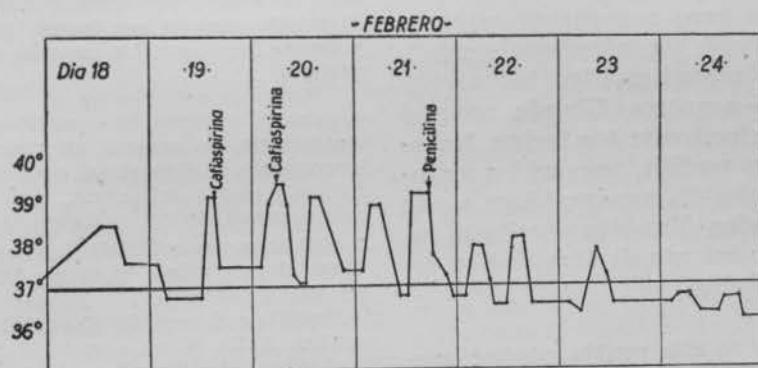


Fig. 1.—Curva febril del caso (P. A.) por nosotros observado de "linfocitosis infecciosa aguda".

un síndrome meningo-encefálico, otras con dolores abdominales, muchas veces sin fiebre, aunque ésta puede presentarse con gran agudeza. La mayor parte de los enfermos son niños hasta de quince años, o adultos jóvenes. La duración de la enfermedad es de una a seis o siete semanas. El síndrome hematológico está caracterizado por la leucocitosis con linfocitosis, sin anomalías en este género de células. Rara vez se ha observado esplenomegalia y hepatomegalia.

No existen resultados concluyentes sobre el agente causal de esta enfermedad. Los microorganismos obtenidos de la naso-faringe corresponden a la flora habitual. BELOFF y GANG encuentran aglutinaciones negativas en sangre para el tífico, los paratípicos A y B, disentérico, brucella y proteus-19. En uno de sus casos, FINUCANE y PHILIPS<sup>6</sup> fueron negativos los cultivos para el "Hemophilus pertusis".

REYERBACH y LENER<sup>7</sup> inyectaron exudado faringeo y plasma de dos de sus pacientes en conejos, y los animales permanecieron sin ningún cambio notable en sus cifras leucocitarias, y las aglutininas para los glóbulos rojos de carnero no se presentaron. La fijación de complemento para la corio-meningitis linfocitaria fué negativa. Así como los anticuerpos contra el virus de la influenza, según la técnica de HIRST.

En España no tenemos noticia de haber sido

La amígdala izquierda, normal. Los ganglios submaxilares del lado derecho estaban tumefactos y ligeramente dolorosos a la presión. No se encontró nada anormal por auscultación en el aparato respiratorio ni en el circulatorio; 120 pulsaciones por minuto. Hepatomegalia y esplenomegalia ligeras. No presentó ningún signo abdominal, y las deposiciones fueron normales. La orina, de densidad 1,018, no presentó ni albúmina ni glucosa. La eliminación de orina, suficiente. Tampoco se vió nada que señalar en reflejos tendinosos ni en la sensibilidad.

Se le practicó un análisis de sangre, cuyo resultado fué el siguiente:

Hematies por milímetro cúbico, 4.680.000. Leucocitos por milímetro cúbico, 21.600. Hemoglobina, 16 gr., 100 por 100. Valor globular, 1,08.

Polinucleares: neutrófilos, 15 por 100; eosinófilos, 0; basófilos, 0. Linfocitos, 69. Monocitos, 13. Dismorfocitios, 3.

Investigación del hematozoario de Laverán, en extensión corriente y gota gruesa, negativa.

Notemos de esta fórmula leucocitaria la leucocitosis bastante marcada, junto con una fuerte linfocitosis.

Ante los signos de angina se inició un tratamiento con vacunas polimicrobianas y supositorios de bismuto; la fiebre cedió la misma noche, pero al día siguiente, también hacia las doce del día, nuevo acceso febril (véase la gráfica que acompaña) y descenso rápido después de la administración de media tableta de caffaspirina, volviéndose a repetir la inyección de vacuna y el supositorio bismútico. Se inició un tratamiento con sulfamidas. El día 20 la enferma ofreció dos accesos febriles, remitiendo el segundo sin toma de ningún antitérmico, e igualmente el 21, en que al segundo se le administró nuevamente media tableta de caffaspirina. La situación persistió de un modo semejante al día siguiente, y visto el fracaso de la terapéutica empleada, se empezó otra con penicilina. La fiebre duró todavía

tres días. Durante todos ellos la amígdala derecha permaneció roja y abultada. El hígado y bazo, ligeramente palpables. El apetito y el sensorio se conservaron normales.

La convalecencia fué rápida. Al cabo de veinte días la enferma presentó un síndrome febril con catarro rino-faringeo de naturaleza gripeal, al parecer. La intensidad de la rinitis fué considerable, teniendo abundante secreción muco-purulenta. Una nueva fórmula leucocitaria demostró un síndrome hemático radicalmente distinto, lo que puso de manifiesto que el proceso anterior había totalmente desaparecido y la recuperación era completa. La gripe terminó rápidamente, y la niña se encuentra bien dos meses después del comienzo de su primer proceso. He aquí el resultado de esa segunda fórmula, a la que aludimos anteriormente:

Hematies por milímetro cúbico, 4.520.000. Leucocitos por milímetro cúbico, 6.800. Hemoglobina, 13,92 gr., 87 por 100. Valor globular, 0,96.

Polinucleares: neutrófilos, 40 por 100; eosinófilos, 1; basófilos, 0. Linfocitos, 50. Monocitos, 9.

Al examen de este caso nos parece evidente que se trata de "linfocitosis infecciosa aguda", pues junto con el síndrome hemático, la reacción de Paul-Bunnell fué negativa. Ningún proceso de los que causan linfocitosis: tos ferina, leucemia linfática, etc. era posible, pues ni los síntomas clínicos ni la evolución correspondían a este género de enfermedades. También resalta la inutilidad de cualquier intento de terapéutica específica o quimioterápica.

Un segundo caso nos ha sido posible estudiar, aunque con menos detalle: Es el de un niño de veintiocho meses de edad, que sufria desde hacía diez días de un proceso febril, cuyos detalles fueron los siguientes, según pudimos recoger de los familiares del enfermo: Vivía en el poblado de Castellar, cerca de Valencia, donde era asistido por el Dr. F. Ruiz, en zonas de plantación de arroz y huertas. El niño había sufrido durante el verano anterior trastornos intestinales, y por lo que pudimos colegir se trataba de gastroenteritis por régimen inadecuado. Curó al comienzo del invierno, quedándose como proceso residual un estado de anemia y astenia bastante pronunciado. Diez días antes de que fuera visto por nosotros empezó la fiebre, que fué irregular y poco elevada, coincidiendo con manifiesta inapetencia y decaimiento. No presentaba esplenomegalia ni hepatomegalia, sino solamente algunas adenopatías en el cuello.

Se le efectuó un recuento y fórmula leucocitaria, cuyo resultado es el siguiente:

Hematies por milímetro cúbico, 3.600.000. Leucocitos por milímetro cúbico, 14.800. Hemoglobina, 13,60 gr., 85 por 100. Valor globular, 1,17.

Basófilos, 0 por 100. Eosinófilos, 1. Mielocitos, 0. Juveniles, 0. De N. en cayado, 2. De N. segmentado, 29. Linfocitos, 63. Monocitos, 5.

Anisocitosis ligera.

La fuerte linfocitosis, junto con la leucocitosis algo marcada aún a su edad, nos hicieron sospechar que se tratara de un nuevo caso de linfocitosis aguda. Se le extrajo sangre para realizar la prueba de Paul-Bunnell, que fué negativa. Pudimos seguir por referencias el estado del niño, del que nos relataron que tuvo fiebre ligera, irregular, durante unos quince días más, al cabo de los cuales no quedó ninguna secuela, pues el niño aumentó de peso y su estado general era inmejorable.

Un tercer caso hemos visto, que ha sido el siguiente:

Se trata de una joven de diecisésis años, C. M., asistida por el Dr. Peris Estruch. Esta muchacha se en-

contraba con anterioridad con una astenia bastante pronunciada, que se atribuía a un crecimiento rápido y defectuoso establecimiento de la función menstrual. No había presentado nunca fiebre. Era un tipo de mujer longilínea, manifiestamente hiposómica y de hábito asténico. El comienzo de la enfermedad fué señalado por un aumento de la astenia y la aparición de una ligera febrícula, que fué prontamente observada, porque con frecuencia se hacía esta investigación ante la presunción del desarrollo de un proceso tuberculoso. Coinciendo con la fiebre, aparecieron discretas adenopatías supraclaviculares y submaxilares. Ligeramente enrojecimiento del istmo de las fauces. Una fórmula leucocitaria dió el siguiente resultado:

Hematies por milímetro cúbico, 4.000.000. Leucocitos por milímetro cúbico, 13.000. Hemoglobina, 13,76 gr., 86 por 100. Valor globular, 1,07.

Polinucleares: neutrófilos, 13 por 100; eosinófilos, 2; basófilos, 0. Linfocitos, 74. Monocitos, 9. Células de Rieder, 2.

La enferma guardó cama durante unas tres semanas, sin que la febrícula tuviera ningún ritmo determinado. El estado general era bueno, conservándose el apetito y demás funciones. La reacción de Paul-Bunnell fué negativa.

Al cabo de este tiempo se repitió análisis de sangre, y como la enferma se encontrase bien y en la fórmula leucocitaria se apreciase un descenso manifiesto en la leucocitosis, se etiquetó el caso como un tercero de "linfocitosis aguda infecciosa". Transcribimos a continuación el resultado del análisis citado anteriormente:

Hematies por milímetro cúbico, 4.240.000. Leucocitos, 7.800. Hemoglobina, 12,80 gr., 80 por 100. Valor globular, 0,95.

Basófilos, 0 por 100. Eosinófilos, 2. Mielocitos, 0. Juveniles, 0. De N. en cayado, 3. De N. segmentado, 49. Linfocitos, 44. Monocitos, 2.

## RESUMEN.

Se describen tres casos del síndrome "linfocitosis infecciosa aguda", que se han caracterizado por fuertes linfocitosis con discretas leucocitosis. Este proceso, probablemente infeccioso, ha sido señalado por C. H. SMITH, y aparece generalmente en niños o adultos jóvenes. De notable polimorfismo, suele caracterizarse por fiebre irregular, ligera faringitis y discretas adenopatías, generalmente en cuello, y rara vez por ligera esplenomegalia. Se han visto enfermos con signos de meningoencefalitis y de abdomen agudo. La leucocitosis con linfocitosis pueden ser tan intensas, que hacen pensar en una leucemia linfática crónica. No obstante, no se presentan formas linfoides anormales, lo que permite individualizar este proceso de pronóstico benigno de la mononucleosis infecciosa y de la leucemia linfática. La reacción del "antígeno heterófilo" de Paul-Bunnell es negativa.

## BIBLIOGRAFIA

1. SMITH, C. H.—Amer. J. Dis. Child., 62, 1941. Journ. Am. Med. Ass., 125, 342, 1944.
2. REYERSBACH, G. y LENERT, T. F.—Amer. J. Dis. Child., 61, 237, 1941.
3. THELANDER, P. A.—Amer. J. Dis. Child., 66, 76, 1943.
4. BELOFF, J. S. y GANG, K. M.—J. Pediat., 26, 586, 1945.
5. FINUCANE, D. L. y PHILIPS, R. S.—Amer. J. Dis. Child., 68, 301, 1944.
6. Loc. cit. núm. 2.