

SOBRE DOS CASOS DE AGRANULOCITOSIS

por

MANUEL TAPIA

DIEGO GARCÍA ALONSO

Con el nombre de agranulocitosis describió Schultz el año 1922 una afección cuyo síndrome clínico se caracteriza por un comienzo general agudo y febril; lesiones gangrenosas de amígdalas, acompañadas de alteraciones semejantes en tubo digestivo y órganos genitales externos; gran alteración del estado general e ictericia. Todo ello unido a un cuadro hematológico de leucopenia con desaparición o, por lo menos, gran disminución de los elementos de la serie granulocítica (neutrófilos y eosinófilos) sin alteraciones del cuadro eritrocítico. La evolución de esta enfermedad es progresiva, con una duración de unas pocas semanas. La ausencia de síntomas hemorrágicos, la carencia de dato etiológico conocido y la circunstancia de aparecer casi siempre en mujeres adultas, hizo sospechar a Schultz que se tratara de una entidad nosológica independiente. Poco tiempo después, Friedmann aportó nuevos casos, conociéndose desde entonces la enfermedad con el nombre de Schultz-Friedmann.

Bien pronto otros casos fueron comunicados, especialmente en Alemania y Austria (Schaefer, Zikowski, Bantz, Elkeles, León, Ehrmann y Preuss, Chiari y Redlich, etc.), habiendo fuera de estos países, que nosotros sepamos,

dos observaciones solamente : una de la doctora Lovett, del Instituto McCormik, de Chicago, publicada en 1924, y otra presentada por Aubertin y Levy en la Sociedad de los Hospitales de París, el 2 de marzo del año actual. El número de casos publicados es hasta el momento de 48.

Nosotros hemos tenido ocasión de ver dos : uno de ellos en febrero del año 1926, el cual confesamos que por entonces no diagnosticamos; el segundo, el pasado mes de febrero. He aquí las historias clínicas de ambos:

OBSERVACIÓN I. — José P. G., de quince años. Entra en el Hospital el día 7 de febrero de 1926.

Antecedentes patológicos. — Siempre se ha criado débil. Hace dos años tuvo varicela. Ha sido muy propenso a acatarrarse y no ha tenido ninguna otra enfermedad infecciosa. Ha tenido hace tiempo ulceraciones corneales.

Enfermedad actual. Comienzo. — Desde hace dos meses se queja de dolor de garganta, que se le ha acentuado hace un mes, apareciendo fiebre. Por los datos escritos que proporciona la familia, ésta ha sido continua, con bastante remitencia algunos días, pero irregular. Ha oscilado entre una máxima de 40° y una mínima de 37° 4'. Perdió el apetito, no manifestando ninguna otra molestia ni sintomatología subjetiva de los demás aparatos.

Estado actual. Sintomas subjetivos. — Le sigue doliendo la garganta, aunque no mucho. Inapetencia y sed.

Hábito exterior. — Demacrado, pálido, con un ligero tinte cianótico. No tiene disnea. Nada de piel. Pupilas normales.

Aparato digestivo. — Lengua con saburra blanquecina. La amígdala izquierda aparece completamente necrosada, viéndose en su lugar una excavación de aspecto verdoso sucio que invade paladar blando; gran fetidez de aliento y dificultad para abrir la boca. El abdomen es indoloro espontáneamente y a la presión. Hígado, límites normales. El bazo no se palpa, pero se percute en octavo espacio en línea axilar anterior.

Aparato respiratorio. — En plano posterior, hacia base derecha, se perciben a la auscultación, roncus, estertores finos y de medianas burbujas. El resto del pulmón derecho y el izquierdo normales. Tose un poco, pero no espectoradora.

Aparato circulatorio. — Límites de corazón normales. Latido de la punta visible. Tonos puros. Pulso rítmico y depresible.

Aparato urogenital, músculos y articulaciones. — Normales. *Sistema nervioso.* — Ligeramente estupor, pero consciente. Sensibilidad, motilidad y reflejos normales.

En presencia de este cuadro clínico se pensó en la posibilidad de una sepsis por anaerobios, y se practicaron las siguientes investigaciones:

Examen morfológico de la sangre. — Número de leucocitos por mm., 3,100; número de hematíes por mm., 2.480,000; hemoglobina por 100, 50; índice o valor globular, 1. Fórmula:

	Granulocitos neutrófilos	Linfocitos	Monocitos
Por 100.....	24	64	12
Por mm.....	744	1984	372

Velocidad de sedimentación. — 152 mm. por hora.

Hemocultivo aerobio y anaerobio. — Negativo.

Serodiagnóstico grupo Eberth. — Negativo.

Orina. — Sólo se observa una disminución de la eliminación de cloruros (1'17 gr.) y albuminuria (1'20 gr.).

Examen bacteriológico de garganta. — Flora variadísima; no se ven bacilos diftéricos ni espirilos.

Se instituyó desde el primer día un tratamiento con suero gangrenoso por vía venosa a dosis de 50 cc. diarios, desde el 7 de febrero hasta el 10. En este día se le puso además una dosis de 30 cgr. de neosalvarsán.

Evolución del caso. — Desde el 7 al 9 de febrero no se nota alteración alguna en la marcha de la enfermedad. El 9 por la tarde empezó a delirar, siendo el delirio al principio tranquilo. Por la noche se le acentuó, manifestándose violento con tendencia a echarse de la cama. El día 10, empeoramiento visible del estado general; continúa el delirio. La lesión local sigue igual que en los días anteriores, pero se nota más fetidez. A las cuatro de la tarde de este día, después de un lavado de boca, vomita sangre en cantidad que no se puede precisar; la expulsión fué precedida de náuseas. A la exploración se nota la amígdala izquierda sangrante; la hemorragia se cohibe espontáneamente al poco tiempo. El estado general es muy malo, persiste el delirio y el pulso es muy frecuente. Muerte al día siguiente.

OBSERVACIÓN II. — Rafaela O. C., de 23 años.

No se pueden obtener antecedentes patológicos ni de su enfermedad actual, por el estado de la enferma. Sólo se sabe que la han enviado del Hospital de San Juan de Dios, a donde fué a tratarse una afección de la vulva. Una persona allegada cuenta que estuvo enferma en su casa dos meses, pero que se agravó hace diez días. Realmente no podemos darle valor a estos datos y nos atendremos solamente a los que la exploración nos proporcione.

Hábito exterior. — Aparece en decúbito pasivo y con un precario estado de nutrición. Se observa una erupción repartida por el cuerpo con los siguientes caracteres: en espalda, tronco y nalgas está constituída por un punteado hemorrágico de tipo purpúrico; cada elemento eruptivo parece corresponder a los folículos de la piel, que aparecen elevados y rodeados de un halo rojo; en la parte alta del tórax en plano anterior, en antebrazos, piernas y muslos, los elementos eruptivos recuerdan algo

a los del sarampión, tienen tendencia a confluír y en sus intervalos la piel tiene aspecto normal.

Aparato digestivo. — Gran dificultad para abrir la boca y olor fétido. La lengua está seca como tostada, con las papilas salientes, pero blancas. En los pilares del velo en lado derecho se observan placas necróticas, estando destruída la amígdala derecha, que presenta aspecto gangrenoso, propagándose esta necrosis hacia paladar; en la amígdala izquierda la necrosis es menos acentuada (fig. 1). En abdomen sólo se nota ligero dolor epigástrico; diarrea.

Aparato respiratorio. — Gran disnea y polipnea (52 respiraciones por minuto). En pulmón derecho algunos roncus en plano anterior. En plano posterior roncus, sibilancias y crujidos en lóbulo superior. En el izquierdo, la misma sintomatología y estertores húmedos en plano anterior.

Aparato circulatorio. — Corazón de tamaño normal. No se localiza por palpación el latido de la punta. A la auscultación se nota sólo el primer tono, con cierta tendencia a ritmo fetal. Tensión 8-5 al Pachon-Gallavardin. Pulso muy pequeño y frecuente (140 por minuto).

Aparato urogenital. — Ulceración necrótica con destrucción casi completa de labio mayor derecho y de la horquilla; gran fetidez.

Sistema nervioso. — Profundo estupor, casi coma. Reflejos abolidos. La enferma tiene 40'1° de temperatura axilar.

Intentamos hacerle toda clase de investigaciones, pero sólo dió tiempo a la recogida de sangre para examen morfológico y orina. Murió a la hora escasa de haberla explorado. He aquí los resultados de estas investigaciones:

Examen morfológico de sangre. — Número de leucocitos por mm., 1,800; número de hematíes por mm., 4.200,000. Fórmula:

	Granulocitos neutrófilos	Linfocitos	Monocitos	Células de Turk
Por 100.....	11	62	24	3
Por mm.....	198	1116	432	54

En el análisis de orina sólo se aprecia disminución de la eliminación de cloruros (1'17 gr.) y ligera albuminuria (0'20 gr.). Sedimento normal.

Investigaciones practicadas post-mortem. — Hemocultivo por punción cardíaca. Se aísla estreptococo hemolítico. En siembras por punción de la zona de amígdala necrosada, tanto en aero como en anaerobiosis, se aisló un estreptococo en cultivo puro.

Autopsia. — Corazón normal. Pulmón derecho en la mitad inferior del lóbulo superior, se observa un foco de hepatización. En el izquierdo solamente ligera congestión de base. En ambas amígdalas se nota un proceso destructivo gangrenoso, más acentuado en la derecha. Bazo normal. Riñones ligeramente congestionados sin alteración macroscópica apreciable. Cápsula suprarrenal derecha con múltiples hemorragias en la zona cor-

tical. La izquierda parece normal. En vejiga senota una cistitis de cuello y engrosamiento ligero de la mucosa. Ovarios escleroquísticos. Quiste pediculado en trompa derecha es del tamaño de una nuez y está lleno de un líquido cetrino. Utero normal. En la vulva se aprecia la lesión necrótica, cuyos caracteres ya hemos descrito más arriba.

Lesiones microscópicas. Pulmón. — Neumonía fibrosa. Se observa que los alvéolos pulmonares aparecen llenos de un exudado dispuesto en red (fibrina). No se ven leucocitos polinucleados, como es habitual en la neumonía ordinaria, y las escasas células que existen son todas mononucleadas. En cortes teñidos para bacterias se ven cadenas de estreptococos muy abundantes.

Riñón. — Se observan zonas fuertemente congestionadas, pero el tejido de sostén y los tubos son los más afectados; los glomérulos aparecen normales. Los tubos contorneados muestran en algunas zonas destrucción del epitelio, apreciándose unas gruesas granuleaciones en el protoplasma, cuya significación se nos escapa realmente. Se ven en fresco como puntos oscuros y no dan las reacciones del hierro ni de la melanina, ni de los lípidos. Dudamos de si se tratará de un proceso específico de la agranulocitosis o si sólo será la fijación sobre la célula renal de alguna substancia extraña al organismo que haya sido administrada a la enferma con fines terapéuticos, anteriormente a su ingreso en el Hospital. No se observan más que en algunos tubos y no existen en los tubos rectos. Hay zonas en las que los haces conectivos aparecen rotos.

Bazo. — Sólo se observa una ligera hipertrofia de los folículos linfoides.

Cápsulas suprarrenales. — Hemorragias intersticiales múltiples.

En estos casos que hemos reseñado hay algunas particularidades que les diferencian, siquiera sea ligeramente, de la descripción de Schultz. En primer lugar, como antes indicábamos, la enfermedad se observa en mujeres adultas, y de nuestros enfermos, uno era un niño de quince años. Sin embargo, el mismo Schultz, después de su primera descripción, ha tenido ocasión de ver seis casos en hombres, aunque insiste en la mayor frecuencia con que es atacado el sexo femenino (diez y siete veces en veintitrés casos). Bantz cita un caso en un niño de seis años y medio y Kikowski, Chiari y Redlich, Ehrmann y Preuss, Pfab, Zadek y Aubertin y Levy han observado casos en el sexo masculino en diferentes edades. Teniendo

en cuenta que el número de observaciones es todavía pequeño para sacar conclusiones estadísticas, debemos conformarnos con admitir que el síndrome que nos ocupa puede aparecer en cualquiera de los dos sexos y en todas las edades.

La ictericia descrita en los primeros casos de Schultz ha faltado también en los nuestros. Pero después de revisar la literatura se puede asegurar que la ausencia de este síntoma no se opone en modo alguno al diagnóstico, ya que el mismo Schultz y otros investigadores (León, Friedmann, Bantz, etc.) han observado casos en los que tampoco apareció.

Una tercera característica clínica nos ofrecen los casos nuestros; eritropenia en ambos y un eritema polimorfo en el segundo. Precisamente la diferencia que se ha considerado fundamental entre la agranulocitosis y la anemia aplásica en la ausencia de todo síndrome eritrocítico y hemorrágico. Este criterio establecido por Schultz y defendido entre otros por Koehler, creemos que no puede seguir sustentándose. En efecto, en lo que se refiere a alteraciones eritrocíticas, ya hay varios casos citados; recordemos que en los tres descritos por Bantz había disminución del número de glóbulos rojos (3.900,000, 4.600,000 y 3.900,000) y en el primero de ellos se observaron cuatro pequeñas equimosis en la región dorsal. En el último de nuestros casos se aprecia claramente que al cuadro de la ligera anemia se une la aparición de un eritema que en ciertos lugares adopta el tipo purpúrico; lo cual hace pensar en una participación, aunque pequeña puesto que no hay grandes hemorragias del sistema eritropoyético.

Uno de los aspectos más interesantes de la agranulocitosis es el que se refiere al concepto de la enfermedad y a su etiología. Los estudios anatomopatológicos han

puesto de manifiesto en casi todos los casos, con raras excepciones, una aplasia medular con desaparición de los elementos granulocíticos, incluso embrionarios. ¿Es esta lesión la primitiva o es secundaria a un proceso séptico? En cualquiera de los dos casos, ¿hay un agente especial capaz de producir el síndrome o es una afección de múltiple etiología? Es realmente difícil contestar categóricamente a estas preguntas.

Schultz pensó en la individualidad etiológica de la enfermedad, cuyo agente desconocido tendría un cierto tropismo por la medula ósea y una gran actividad leucolítica. Este mismo criterio es sostenido por Bantz después de varias investigaciones bacteriológicas negativas en los casos que ha observado. Por el contrario, otros investigadores han hallado gérmenes variados, considerando la agranulocitosis como un proceso séptico. Así, por ejemplo, Friedmann en Alemania y Lovett en los Estados Unidos, han encontrado el bacilo piociánico, habiendo demostrado la citada doctora americana que la inoculación del germen en animales puede dar lugar a una leucopenia con marcado descenso de la proporción de polinucleares neutrófilos. Elkeles y Zikowski piensan en la posible etiología estreptocócica; el primero lo ha aislado de la sangre y el segundo de los tejidos periamigdalinos, de vesículas cutáneas que presentaba uno de sus enfermos y mediante hemocultivo. Zikowski arguye como dato en favor de esta etiología la mejoría profunda obrada en uno de sus casos con el suero estreptocócico. Como ya hemos expuesto anteriormente, nosotros hemos encontrado el mismo germen en uno de nuestros casos. Claro es que un hemocultivo post-mortem no tiene un valor absoluto, pero téngase presente que no solamente se aisló de la sangre, sino de los tejidos profundos de la amígdala necrosada, y se le vió en los cortes del foco

neumónico; lesión de la cual por cierto han muerto muchos de los casos de agranulocitosis citados en la bibliografía. Como resumen de estas observaciones debemos aceptar que si en algunos no se encuentra el estreptococo y otros gérmenes, como el piocianico, que parecen gozar de una cierta acción leupénica experimental, posiblemente la etiología de esta enfermedad será múltiple, pudiendo en último término, de acuerdo con Chiari y Redlich y Koehler, admitir que todo proceso séptico puede dar lugar al síndrome que estudiamos.

Ciertamente, los hechos conocidos, tanto experimentalmente como clínicos, nos prueban claramente que cualquier enfermedad infecciosa o parasitaria, ocasiona con frecuencia cuadros hematológicos semejantes. Recordemos, por ejemplo, la tifoidea y la fiebre de Malta, en las que si no constantemente, al menos con gran frecuencia se observa leucopenia con disminución absoluta y casi siempre relativa de granulocitos. Igualmente en el kala-azar es la regla la leucolisis de elementos granulocíticos. En los estados finales de casi todas las septicemias, suele verse una fórmula semejante de profunda leucopenia, en contraposición con la leucocitosis habitual en los primeros momentos y en el acmé de estas enfermedades. Es cierto que casi nunca se aprecia disminuída la proporción relativa de polinucleares, pero ¿no podría ser la alteración citada el lazo de unión entre la leucocitosis y la agranulocitosis? El ejemplo más típico nos lo ofrece la endocarditis lenta, en cuya enfermedad, como ha descrito Lenharz, a medida que se aproxima el final, va disminuyendo la cifra de leucocitos, más o menos aumentada en los comienzos, y con frecuencia hay descenso, aunque no muy acentuado, de la proporción de granulocitos. Experimentalmente logró Naegeli demostrar que el mismo veneno que produce leucocitosis, puede ocasionar

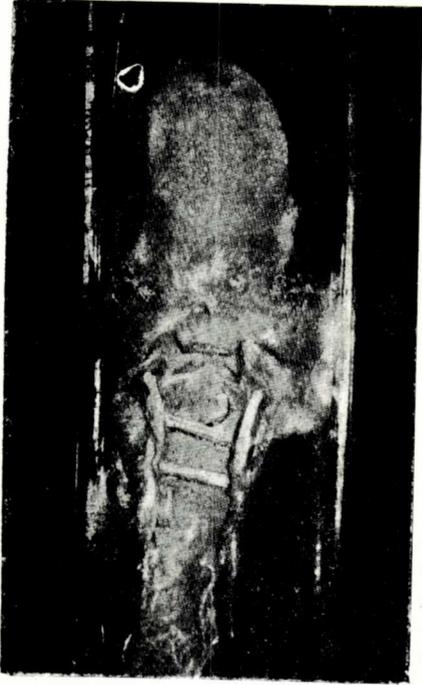


Fig. 1
Observación segunda

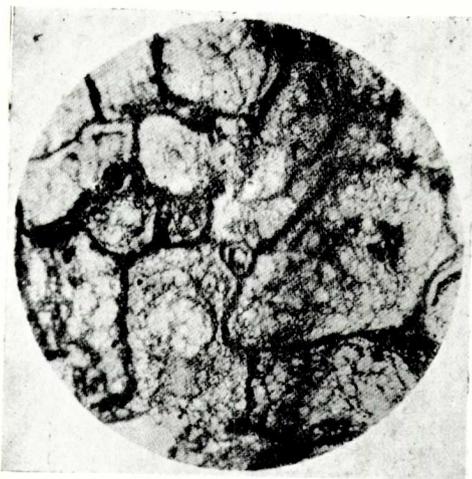


Fig. 2. — Pulmón de la observación segunda.
Coloración; método de Del Río Hortega para fibrina. Obsérvanse
los alvéolos pulmonares llenos de una red de dicha substancia.

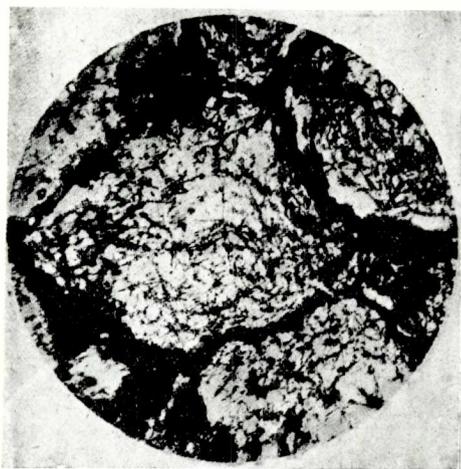


Fig. 3. — La misma anterior, pero a mayor aumento.



Fig. 4. — Pulmón. Alvéolo con exudado rico en células.
Todas son mononucleadas.

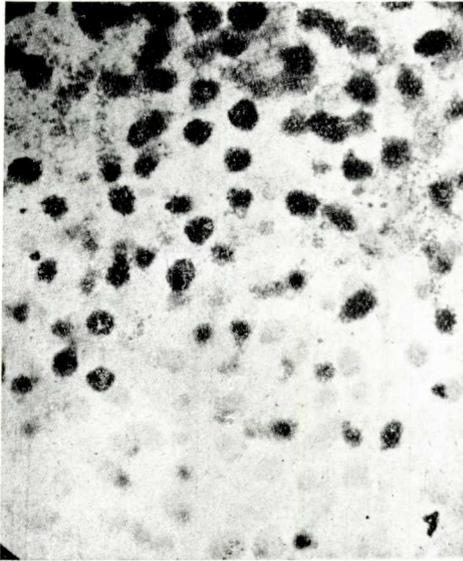


Fig. 5. — La misma anterior a mayor aumento

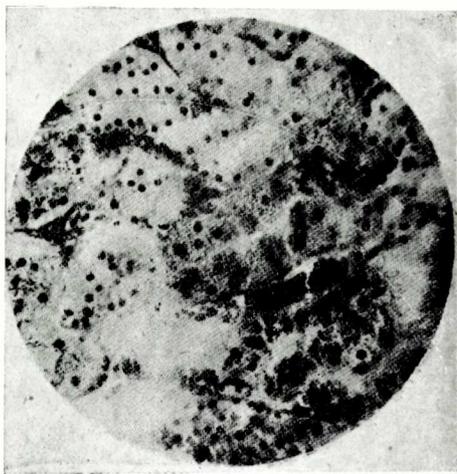


Fig. 6. — Riñón. Método de Del Río Hortega.
Se ven claramente las granulaciones descritas en el interior
de las células de revestimiento de los tubos contorneados.

leucopenia si es administrado en dosis suficientes; así, por ejemplo, la toxina diftérica inyectada a cobayas en dosis moderadas, ocasiona un aumento de leucocitos, en tanto que a dosis muy grandes da lugar a una leucopenia. Igualmente ocurre con ciertos venenos químicos, como el benzol, cuya acción leucolítica e inhibitoria sobre la medula ha dado motivo a su empleo en la terapéutica de la leucemia. En suma, que los hechos de analogía y las investigaciones etiológicas, inclinan a pensar que el síndrome de agranulocitosis no es otra cosa que la manifestación de un agotamiento de la medula ósea ante un proceso séptico quizá muy prolongado, o quizá excesivamente virulento. Hay todavía una razón que argüir en favor de este modo de pensar. Si el proceso gangrenoso fuera debido a un virus determinado, parece lógico que las alteraciones sanguíneas fueran secundarias a la gangrena, y sin embargo, hay casos en los que las cosas no han ocurrido de este modo; en muchos de los publicados, el comienzo ha sido con anginas pseudo-membranosas, que casi siempre se diagnosticaban de diftéricas, y en todos ellos, no obstante, ya existía el cuadro hemático que permitía el diagnóstico. Hay un caso de Bantz en el cual se pudo comprobar la caída del número de leucocitos a 330 por mm. cúbico tres días antes de aparecer la angina. Admitiendo la hipótesis de una sepsis con agotamiento de la medula ósea, podemos presumir de acuerdo con la clínica, que esto es lo primitivo, siendo las necrosis secundarias a la falta de elementos defensivos ante la infección local. Claro es que en todo caso debemos admitir un cierto grado de predisposición, cierta debilidad de la medula ósea, del mismo modo que este factor interviene en las determinaciones anatomoclínicas de la mayor parte de las enfermedades infecciosas.

Aunque con arreglo a las descripciones de casi todos

los autores, este síndrome no ofrece dudas, creemos con Schaefer que muchas veces puede ser difícil de diagnosticar; pero aclaremos que no será el síndrome en sí, sino más bien el tipo de enfermedad que lo ocasione. Si admitimos que las sepsis pueden determinarlo, no hay que dudar que la escarlatina, las complicaciones sépticas en el curso de las enfermedades eruptivas, etc., podrían ser teóricamente otras tantas causas que en muchas ocasiones costaría trabajo precisar. En la segunda de nuestras observaciones, por ejemplo, quizá pudiera pensarse en cualquiera de las enfermedades eruptivas, aunque la evolución y la apariencia del exantema son bien distintas que en todas ellas. Realmente los dos procesos con los cuales puede confundirse más fácilmente son: la anemia aplástica y las fases aleucémicas de las leucemias. En ambos casos los procesos gangrenosos son frecuentes, y la fórmula leucocitaria suele ser muy semejante. El síndrome hemorrágico con profundas alteraciones eritrocíticas, será lo que fundamente el diagnóstico de anemia aplástica. Sin embargo, en nuestro caso, como en los otros ya citados, una alteración eritrocítica aparece esbozada, y al fin y al cabo se concibe fácilmente que la misma causa que origine el síndrome agranulocítico, pueda originar el cuadro de la anemia; es decir, que quizá la anemia aplástica no sea sino una fase más avanzada, o por mejor decir, más compleja de la agranulocitosis. A este respecto, nos parece interesante el apellido de puro que dan Aubertin y Levy a su caso de agranulocitosis, advirtiendo, además, que dicho cuadro puede combinarse con anemia, hemorragias y constituir todas las fases, desde la agranulocitosis con anemia aplástica, hasta la insuficiencia medular aguda total.

En cambio, el diagnóstico diferencial con las fases aléucicas de la leucemia, nos parece casi imposible, si no

es por el curso de la enfermedad. El caso de Schaefer es bien demostrativo : un hombre de cuarenta y seis años que manifiesta vértigos, astenia y palpitaciones; al mismo tiempo aparece ictericia, fiebre y dolor de garganta. A los pocos días se observan ulceradas las amígdalas, pequeños ganglios cervicales y bazo moderadamente hipertrofiado. El examen de la sangre muestra 850 leucocitos, sin polinucleares, y 2.170,000 hematíes. Con un tratamiento con neosalvarsán mejoró el enfermo, alcanzando una fórmula hemática normal y cicatrizando las ulceraciones amigdalinas. Pero cinco semanas después, recayó con el cuadro de una leucemia espleno-mieloide.

Aunque en la literatura hay algunos casos de curación (Ehrmann y Preuss, Friedmann, Zikowski) la mayor parte son mortales, no pareciendo influídos por ninguna terapéutica. Zikowski, pensando en la etiología estreptocócica, ha usado el suero correspondiente, habiendo visto un caso con gran remisión de síntomas que permitía esperar una curación definitiva. Se ha usado el salvarsán y la transfusión sanguínea. Ultimamente Friedmann dice haber obtenido bastante buen resultado con la radioterapia. Nosotros, en el primer caso que no diagnosticamos, usamos suero antigangrenoso y neosalvarsán, pensando en la posibilidad de una asociación con anaerobios o espirilos, que, sin embargo, no fueron hallados en las investigaciones practicadas. En el segundo caso no hubo tiempo de instituir terapéutica alguna.

Hospital del Rey. Madrid.

BIBLIOGRAFIA

- Schultz*, Deutsche mediz. Woch., 2 de noviembre de 1922.
Leon, Deutsches Archiv fur klinische Medizin, t. CXLIII, agosto de 1923.
Friedmann, Mediz. Klinik, 18 de octubre de 1923.
Lovett, The Journal of the Amer. Medical Association., v. LXXXIII, n.º 19, noviembre de 1924.
Elkeles, Mediz. Klinik, 20 de noviembre de 1924.
Ehrmann y Preuss, Klinische Wochenschrift, 5 de febrero de 1925.
Bantz, Munchener mediz. Woch., t. LXXII, n.º 29, 17 de julio de 1925.
Schultz y Jakobowitz, Mediz. Klinik, 4 de noviembre de 1925.
Schaefer, Deutsches Archiv fur klinische Medizin, t. CLI, números 3 y 4, mayo de 1926.
Roch y Mozer, La Presse Médicale, 15 de septiembre de 1926.
Mouzon, La Presse Médicale, 9 de octubre de 1926.
Chiari y Redlich, Wiener klinische Woch., t. XXXIX, n.º 52, 23 de diciembre de 1926.
Koehler, Deutsches Archiv fur klinische Medizin, t. CLV, n.º 3 y 4, mayo de 1927.
Zikowski, Wiener klinische Woch., t. XL, n.º 44 y 45, 3 y 10 de noviembre de 1927.
Friedmann, Deutsche mediz. Woch., t. LIII, n.º 52, 23 de diciembre de 1927.
Aubertin y Levy, Soc. Med. des Hôpitaux, París, 2 de marzo de 1928.