RETICULO-ENDOTELIOSIS LIPOIDICA

(Enfermedad de Hand-Schüller-Christian atípica).

Por el Prof. A. BAEZA GONÍ y el Dr. J. ESPINOZA SOTO

Instituto de Anatomía Patológica del Hosp. "Manuel Arriarán".

En nuestro país han sido publicados muy pocos casos de esta naturaleza. En 1930, Scroggie publica el primer caso de la forma "Cráneo Geográfico Hipofisiario", observado en una niña de 3 años. Junto con esto, publica todos los casos aparecidos hasta ese tiempo en la literatura pediátrica mundial, acerca de esta enfermedad, que totalizaban once. Posteriormente, Kohan, 1933, relata otro caso en un joven de 18 años, y por fin, en 1940, Armas Cruz, Montero y Díaz publican un tercer caso sucedido en una niña de 9 años 8 meses.

Después de esta fecha, son ya numerosos los casos de Enfermedad de Hand-Schüller-Christian típicos publicados en la literatura mundial y su conocimiento, tanto clínico como anatómico, ha progresado bastante. Por otra parte, los casos atípicos han venido a aclarar muchos puntos de su patogenia y a relacionar entre sí las diversas formas anatómo-clínicas que afecta esta enfermedad. El caso nuestro pertenece a estos últimos; su sintomatología atípica, representada por una intensa linfadenopatía generalizada y diabetes insípida, sin las lesiones óseas tan características, trajo dificultades insuperables para llegar a un diagnóstico clínico exacto. Estos son los motivos de la actual presentación.

Antes de comentar el caso en cuestión, nos parece necesario hacer una revisión sucinta de estos cuadros, que genéricamente pueden denominarse "Reticulo-Endoteliosis".

Según Abt y Denenholz se clasificarían así:

- A) R. E. lipoídicas: 1) Enfermedad de Gaucher.
 2) Enfermedad de Niemann-Pick.
 3) Enfermedad de Hand-Schüller-
 Christian.
- B) R. E. no lipoídicas: 1) Infecciosas.
 2) No infecciosas o Enfermedad
 de Létterer-Siwe.

Las enfermedades del grupo A están caracterizadas por la inclusión de material lipóideo en las células reticulo-endoteliales proliferadas. Como más adelante tendremos oportunidad de analizarlo, esta propiedad no es estrictamente extraña al grupo B y aun podemos adelantar que entre ambos grupos, diversos autores han revelado casos de transición.

Enfermedad de Gaucher. — Descrita en 1882 da lugar en los niños a una forma aguda, que termina fatalmente a los seis meses de evolución objetiva y en los adultos a una forma crónica. Es más común en las mujeres, a menudo familiar y afecta preferentemente a judíos. Los síntomas clínicos predominantes están constituidos por hépato-esplenomegalia y hemorragias. Anatómicamente está caracterizada por pigmentación pardo-amarillenta de la piel e infiltración por células lipoídicas del hígado, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos. Las células ya mencionadas son grandes, redondas u ovoideas, de 20 a 80 micrones, de citoplasma abundante, débilmente eosinófilo, con uno o varios núcleos que se reúnen en nidos o bandas. Loeb comprobó en ellas químicamente una sustancia libre de fósforo del grupo de los cerebrósidos: la kersina. El compromiso esquelético es raro, pero cuando ocurre es bastante extendido, hasta llegar a producir fracturas espontáneas.

Enfermedad de Nieman-Pick. — Descrita por el primero de estos autores en 1914, semejante a la anterior, aunque el sistema ganglionar está más afectado, pero de aparición temprana, curso rápido y fatal en los primeros años de vida; en 1922, Pick demostró sus diferencias patológicas y químicas con la E. de Gaucher y sugirió el nombre de "esplenomegalia de células lipoídicas, tipo Niemann". Bloom, en 1925, la denominó "Histiocitosis lipoídica esencial". Se observa generalmente en lactantes de sexo femenino, con carácter familiar y de raza judía. Las células lipoídicas, son oxífilas,

de citoplasma abundante, esponjosas, con uno, dos, tres o más núcleos; relativamente pequeñas, de 20 a 60 micrones; su forma es variable y se encuentran conglomeradas en nidos o alvéolos. La sustancia que contienen es una mezcla de fosfátidos y grasa neutra, especialmente lecitina. Estas células infiltran el hígado, bazo, ganglios suprarrenales, riñones, pulmones, páncreas, glándulas endocrinas, huesos, medula ósea, aorta, células adventiciales del tejido conjuntivo laxo; pueden encontrarse también en el cerebro, semejando la Idiocia Amaurótica de Tay-Sachs, semejanza que Tannhauser no acepta y que Rowland (1928) la explica diciendo que esta última es una manifestación parcial de la primera; cree, además, Rowland, que la Enfermedad de Niemann-Pick representa una forma aguda o virulenta de Xantomatosis esencial y que la Enfermedad de Hand-Schüller-Christian es el tipo extremo de una forma crónica de Xantomatosis idiopática. Respecto de su patogenia, en general se acepta que se debe a un trastorno del metabolismo; que los fosfátidos son formados en exceso por causa desconocida, los cuales son primero almacenados por las células del S. R. E. y después por otras células; algunos creen que se debe a insuficiencia de una enzima que regula el transporte, utilización y depósito de las grasas; otros autores ven en esta enfermedad y en la de Gaucher una disfunción primitiva del S. R. E. y alteraciones secundarias de los lípidos; por último, Vérzar, ha demostrado que la acción de la fosfatasa es regulada por hormonas de la corteza suprarrenal y sugiere una relación entre la disfunción de este órgano y la enfermedad de Niemann-Pick.

Enfermedad de Hand-Schüller-Christian. — Hand, en 1893, en un niño de 3 años, describe un caso de tuberculosis y poliuria, que más tarde se identificó como xantomatosis idiopática. Christian, en 1919, hace la descripción clásica de esta enfermedad y la atribuye a disfunción glandular endocrina y más exactamente a un síndrome de dispituitarismo. Se presenta generalmente en niños de sexo masculino y a veces en adultos; al parecer, no es enfermedad familiar ni tiene predilección por raza determinada. Clásicamente se caracteriza por una tríada sintomática, constituida por alteraciones de los huesos membranosos del cráneo, exoftalmos y diabetes insípida; a esto puede agregarse, xantomatosis diseminada de la piel. Todas estas lesiones se deben, anatómicamente, a proliferación del retículo-endotelio, cuyas células se cargan de

lipoides del tipo de la colessterina; las células son vacuolares, espongocitarias, uni o multinucleadas. Se afectan, además, el hígado, bazo, ganglios, suprarrenales, riñones, corazón, etc. Al examen clínico resalta la hepato-esplenomegalia, la linfadenopatía y el exoftalmos. Rowland y Epstein, que estudiaron su cuadro histológico, pusieron de relieve la diversidad de su presentación, aun sin ninguno de los signos cardinales descritos por sus autores. Debido a esto, Henschen, clasifica esta enfermedad en ocho grupos diferentes, que se caracterizan como sigue:

- a) Diabetes insípida, exoftalmos y lesiones craneanas;
- b) Los mismos síntomas sin diabetes insípida.
- c) Diabetes insípida y lesiones craneanas.
- d) Alteraciones esqueléticas, sin exoftalmos ni diabetes insípida.
- e) Diabetes insípida y exoftalmos, sin lesiones esqueléticas.
- f) Xantomatosis con alteraciones del crecimiento.
- g) Xantomatosis sin alteraciones del crecimiento.
- h) Xantomatosis sola.
- i) Xantomatosis exclusivamente de la piel.

Rowland considera esta enfermedad como alteración primaria del metabolismo lipóideo, a la cual seguiría la proliferación retículo-endotelial y fagocitosis del colesterol, anormalmente aumentado en la sangre. Sin embargo, los resultados del estudio químico del colesterol varían enormemente; hay casos descritos con colesterinemia alta y colesterol en los tejidos en cantidad muy pequeña y vice-versa; contrariamente a esta teoría, ocurren intensas proliferaciones retículo-endoteliales en casos con colesterinemia normal o sub-normal. Bloch, Schaaf y Werner afirman que el depósito de lipoides en los tejidos no requiere un nivel elevado del mismo en la sangre. Epstein y Lorenz demostraron que en esta enfermedad la relación entre colesterol-libre y colesterol-ester en los tejidos, es de 1 x 3, pudiendo alcanzar hasta 1 x 10, mientras que en los tejidos normales es de 3 x 1. El colesterol-ester se supone actuaría como un verdadero cuerpo extraño, excitando a la proliferación reticular y a la fagocitosis lipoidica; pero los hallazgos indican que el lipóide encontrado en este tipo de lesiones es preferentemente intracelular y no extracelular y que otros macrófagos, como los leucocitos, no contienen material lipóidico, lo que da un carácter muy

extraño a esta pretendida fagocitosis. Una explicación más probable sería aceptar una alteración del metabolismo lipóide en las células proliferantes, como un fenómeno análogo a lo que sucede en los procesos de degeneración grasosa. Además, el hallazgo de lipoides falla en los primeros estadios de la enfermedad y puede encontrarse abundantemente en el último período; esta variación histológica ha sido comprobada en un mismo enfermo, cuya biopsia no mostraba infiltración de células lipoidicas y en la autopsia eran abundantes. Otro detalle en pugna con la teoría de Rowland, lo constituye el hecho que una vez curada la enfermedad (lo que sucede en un 30 % de los casos más o menos), las lesiones xantomatosas típicas han sido reemplazadas por tejido conjuntivo cicatricial sin nada de materia lipóidica. Por último, la distribución del lipóide es muy variable en los diferentes órganos, aunque la proliferación retículo-endotelial es generalizada. Por todos estos hechos, a la teoría de Rowland se ha opuesto la de los patólogos, especialmente de Létterer, quienes opinan que se trata de una inflamación específica retículo-endotelial, a la cual se agrega el depósito de colesterol que da al granuloma su aspecto típico.

Desde Christian, que relacionó esta enfermedad con disfunciones endocrinas, varios autores la han relacionado también con la acromegalia, síndrome adiposo-genital, enanismo, hipoplasia genital y caquexia pituitaria (Enfermedad de Simmond). Desde luego, el síndrome de diabetes insípida obedece a alteraciones de la hipófisis o hipotálamo, anatómicamente idénticas a las localizaciones xantomatosas de huesos craneales o de la piel. Hamblen, Arena y Cuyler, que describen un caso de enfermedad de Hand-Schüller-Christian, manifiestan, que al parecer, el compromiso del sistema endocrino es secundario al disturbio general del metabolismo lipóidico y que la alteración metabólica de los esteroides, aparenta no estar asociada a una lesión evidente de las glándulas suprarrenales o de las gónadas. Estos mismos autores, estudiaron en su caso la excreción de andrógenos en la orina, la cual era 10 veces mayor que normalmente.

Retículo-endoteliosis no lipóidicas. — Su diferencia anatómica con las enfermedades del grupo A o retículo-endoteliosis lipóidicas, estriba en la ausencia de material lipóidico de las células proliferadas.

Abt y Denenholz las subdividen en dos: 1) casos en que se encuentra una enfermedad infecciosa responsable del

cuadro, y 2) casos en que no se encuentra esa infección. Este último grupo se denomina, en honor de sus descubridores "Enfermedad de Létterer-Siwe".

Létterer, en 1924, describió un caso de un niño de 18 meses, afecto de reticulo-endoteliosis aguda con escaso almacenamiento de lipoides y constituido clínicamente por fiebre, anemia secundaria progresiva, diátesis hemorrágica, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y curso rápido y fatal. En general, no es hereditaria ni familiar; aparece exclusivamente en lactantes o niños pequeños; su etiología es desconocida. Anatómicamente se trata de una hiperplasia generalizada de las células del S. R. E., que puede aparecer en focos a nivel del hígado, bazo, ganglios, timo, piel y médula ósea.

Respecto del contenido lipoidico, hay casos descritos en la literatura, que con una base anatómica idéntica a la recientemente descrita, las células proliferantes contienen lipoides, aunque en cantidad escasa, por ejemplo, el caso de Walgren. Rietschel y Siwe mismo, discuten la posibilidad de formas de transición entre varios cuadros de reticulo-endoteliosis, particularmente entre los que tienen y no tienen células lipoidicas; corresponderían a formas intermedias entre la enfermedad de Létterer-Siwe y la de Hand-Schüller-Christian.

Al comentar esta última enfermedad, expresamos que algunos autores, especialmente los patólogos, consideran que la base anatómica de ellas está constituida por la proliferación del S. R. E., a la cual se agrega en forma secundaria y muy variable la acumulación de lipoides. Según esto, resulta que histológicamente las enfermedades de Hand-Schüller-Christian y Létterer-Siwe son similares y que al examinar un órgano afecto de la primera de ellas, que no contenga lipoides, lo cual es muy posible según dejamos dicho, su aspecto histológico es en todo punto idéntico al de la enfermedad de Létterer-Siwe. Por todo esto, Walgren manifiesta que una separación entre estos dos cuadros no tiene razón de ser, ya que la existencia de células lipoidicas o espumosas no constituye un carácter esencial o primario de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian. En apoyo de esta afirmación recordamos los casos de enfermedad de Hand-Schüller-Christian, en que la biopsia precoz es negativa respecto del hallazgo de lipoides o le revela muy escasamente, e igual cosa se produce cuando ésta adquiere una evolución excepcionalmente rápida. Esto es lo que ha hecho pensar que la presen-

cia de células lipoidicas estaría subordinada a la evolución más o menos rápida del cuadro; es decir, se encuentra escaso o ningún material colesteroínico en la enfermedad de Létterer-Siwe, que es de cuadro rápido y abundancia de él en la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, cuya evolución es eminentemente crónica. A este respecto, Walgren ha confeccionado una tabla según la duración de la enfermedad, de casos publicados de reticulo-endoteliosis infecciosas, enfermedad de Létterer-Siwe y algunos casos de enfermedad de Hand-Schüller-Christian, que clínicamente semejan endoteliosis no lipoidicas. Esta tabla demuestra que el hallazgo de células lipoidicas se observa solamente en aquellos casos cuya evolución era de tres meses o más y que su hallazgo es constante cuando la enfermedad duraba más de doce meses. Pese a la similitud histológica de ambos cuadros, existen signos clínicos que le dan una fisonomía propia a cada uno de ellos y están constituidos por la localización ósea predominante. Así, en la enfermedad de Hand-Schüller-Christian, los huesos que se afectan, son de preferencia los craneanos y en la enfermedad de Létterer-Siwe los huesos largos y las costillas. Sin embargo, en este punto también las excepciones son numerosas, ya que la triada sintomática de la enfermedad de Hand-Schüller-Christian se presenta en casos catalogados estrictamente como reticulo-endoteliosis no lipoidica y en la literatura se describen otros de lesiones craneanas en sujetos afectos de enfermedad de Létterer-Siwe (caso de Walgren) y los casos de Schultz, etc., que corresponden a reticulo-endoteliosis infecciosas, en que se demostró no solamente lesiones craneanas, sino también exoftalmos. Por otro lado, no pocos casos de enfermedad de Hand-Schüller-Christian atípicos, poseen signos clínicos pertenecientes a la enfermedad de Létterer-Siwe. Sin embargo, hay necesidad de dejar establecido que son los casos de evolución rápida de enfermedad de Hand-Schüller-Christian, los que mayores semejanzas clínicas y patológicas adquieren con las reticulo-endoteliosis no lipoidicas e igual influencia en este sentido se observa cuando son lactantes o niños pequeños los atacados por esta enfermedad.

Respecto a las reticulo-endoteliosis no lipoidicas infecciosas solamente diremos que su aspecto clínico y anatómico es idéntico a la enfermedad de Létterer-Siwe, a excepción del antecedente infeccioso de las primeras que, por lo demás, no es fácil despistar en la segunda. Piensan algunos autores que la etiología infecciosa es seductora no sólo para las primeras.

sino para todo el grupo de retículo-endoteliosis, pero que hasta ahora no es posible asegurar nada en ese sentido.

Caso clínico.

G. M. M., de 3 años de edad. Observación clínica N.º 69131. Setiembre de 1943.

Antecedentes hereditarios. — Padre: 31 años, R. W. (—) y Radioscopia pulmonar (—), en 1940. Madre: R. W. (—) y Radioscopia pulmonar (—), en 1937. No acusan antecedentes de tuberculosis. Tres hijos, todos vivos. Ningún aborto. Recursos económicos suficientes.

Antecedentes personales. — Nacido de término en parto distócico con aplicación de forceps. Alimentado a seno exclusivo hasta los 6 meses, después artificial más o menos completo. Anduvo al año 4 meses. Sufrió coqueluche al año y medio.

Enfermedad actual. — Se inicia cuando el niño tenía 1 año 2 meses (es decir, hace 1 año 10 meses a esta fecha), con aumento de volumen de los ganglios del cuello. Cinco meses más tarde notan aumento de los ganglios inguinales y un poco más tarde de los axilares. Desde un comienzo evoluciona con períodos febriles hasta de 38 y 39°, con remisiones de 2 a 3 días; hay palidez y gran decaimiento. El tamaño de los ganglios va en progresivo aumento, hasta alcanzar, en algunos, el de una nuez y de una mandarina, sobre todo en el cuello.

Tres meses más o menos después de aparecida esta adenopatía múltiple observan en el niño marcada polidipsia y poliuria intensa, que se han mantenido hasta la fecha. Se comprueba también un debilitamiento y enflaquecimiento progresivo.

Consultan varios médicos sin resultado, salvo una mejoría aparente, al menos con períodos sin fiebre de mayor duración, que los padres hacen coincidir con un tratamiento a base de Neosalvarsán, que duró tres meses, posteriormente el niño vuelve a tener fiebre y empeoramiento de su estado general.

Un hemograma practicado tres meses antes de su ingreso al hospital, da lo siguiente:

Glóbulos rojos, 4.040.000 x mm.³; Hgb., 72 % : valor globular, 0.90; glóbulos blancos, 5.400 x mm.³; basófilos, 0; eosinófilos, 0; mielocitos, 0; juveniles, 1; baciliformes, 33; segmentados, 47; linfocitos, 14; monocitos, 5. Plaquetas normales al frotis. Alteraciones toxidegenerativas de los neutrófilos.

En condiciones generales muy deficientes, ingresa al Servicio de Lactantes del Hospital Manuel Arriarán el día 15 de setiembre de 1943.

Nos encontramos en presencia de un niño con estado nutritivo deficiente, pesquis lúcido, quejumbroso, pide constantemente agua, intensamente pálido su piel y sus mucosas. Edema de los párpados superiores. Lengua saburral. Faringe pálida con amígdalas algo aumentadas de volumen. Piel seca y dura.

Sistema ganglionar: grandes masas ganglionares del cuello, axilas y regiones inguinales, adherentes a los planos profundos y no a la piel, de consistencia blanda, sin fluctuación. Auscultación cardiopulmonar negativa. Abdomen depresible. Hígado se palpa el borde inferior a 1 cm. del reborde costal. Bazo no se palpa ni percute. Genitales y extremidades, nada de especial. Fiebre: hasta 39°.

Durante su estadía en el Servicio, se comprueba una gran poliuria de más de 4 litros de orina y una polidipsia que lo obliga a ingerir otro tanto de agua entre el día y la noche. Densidad de la orina, 1,000 a 1,003 y su examen completo da resultados normales.

La temperatura permanece alta con oscilaciones entre 37° y 39° durante los dos meses que permanece hospitalizado.

Se le practicaron diversos exámenes, a saber:

Radioscopia de tórax: normal. Radiografía: ligera acentuación hiliar (vasos). Reacción de Kahn: (—). R. Mantoux al 1 o/oo, 1/100 y hasta 1/10: (—).

Hemogramas:

	I	II	III	IV
Glóbulos rojos ..	2.160.000	1.760.000	2.020.000	2.000.000 (positivo)
Gl. blancos ..	2.400	4.500	3.600	9.200 fusión)
Juveniles ..	0	0	0	1
Baciliformes ..	7	18	12	5
Segmentados ..	67	51	34	41
Basófilos ..	0	0	0	0
Eosinófilos ..	0	0	1	0
Monocitos ..	3	4	1	2
Linfocitos ..	22	27	51	48

Anikocitosis. Microcitosis. Hipocromía. Resto igual. igual, resto igual.

Normoblastos: 3 %; glóbulos blancos de aspecto normal; plaquetas disminuidas; plaquetas: 24,000; plaquetas normales.

Sedimentación: 1.º-70 y 140-2.º, 135-145 mm.

Glicemias: 0.69 o/oo-1.15 o/oo-0.89 o/oo.

Colesterinemia: 1.26 gr. o/oo.

Tiempo de coagulación: 5'; coágulo irretráctil.

Tiempo de sangría: 12.

Reacción de Eberth, H.: (—) 0 (positiva al 1/50).

Reacción de Para A y B: (—).

Reacción de Weill-Félix: (—).

Reacción de Hudleson: (—).

Hemocultivos repetidos no dan desarrollo de gérmenes.

Estudio radiográfico del esqueleto (Dr. Hazbun):

Radiografía del cráneo: se observan dos pequeñas zonas aisladas de rarefacción ósea en la bóveda craneana a nivel de la región parietal derecha. Resto del cráneo no presenta alteraciones.

Radiografía de la silla turca: configuración normal, pero tamaño ligeramente reducido en relación con el tamaño del cráneo.

Radiografía de huesos largos: no muestran lesiones.

Una primera biopsia ganglionar es efectuada por el Dr. Bisquert, de dos ganglios inguinales, los cuales, uno del tamaño de una avellana y el otro de un fríjol, se observan de color oscuro vinoso, muy friables, desgarrándose casi solos, saliendo sangre destañida.

El informe histológico del patólogo Dr. Espinoza, es el siguiente:

Ganglio inguinal ovoideo de 3 x 4 cms., blando, con su cápsula engrosada y dura. Al corte presenta color rojo oscuro, con su centro de color amarillento anaranjado. Histológicamente el órgano muestra su estructura completamente perdida por la proliferación de abundantes elementos celulares, que tienden a formar nódulos y que sufren extensos procesos de necrosis. Estas células son muy polimorfas, encontrándose mono y polinucleares de diversa clase, abundando las eosinófilas y plasmáticas y células de mayor tamaño, hasta gigantes con uno o varios núcleos, algunas de tipo Sternberg. Entre estas formaciones quedan vestigios de tejido linfóideo.

Diagnóstico: linfogranulomatosis maligna o Enfermedad de Hodgkin.

Posteriormente se hace una siembra en medio de Petraghani (Dr. O. Cifuentes) e inoculación al cuy para el test de Gordon (Dr. F. Landa), dando ambos resultado negativo.

El niño continúa grave, los ganglios infartados aumentan de tamaño, algunos fluctuantes, aparecen otros infartos en diferentes regiones. En la piel se observan manifestaciones purpúricas, la fiebre persiste y el niño entra en franca caquexia, falleciendo a los 60 días de hospitalización.

Se envía a la autopsia con los diagnósticos de diabetes insípida y linfogranulomatosis maligna y probable Enfermedad de Hand-Schüller-Christian (Prof. Cienfuegos).

Necropsia N.º 431-43 (Dr. J. Espinoza S.): 13-XI-43. G. M. M., 3 años 2 meses.

Protocolo macroscópico: cadáver del sexo masculino, que mide 87 cms. Niño en mal estado de nutrición, caquéctico, con una úlcera gangrenosa en la ingle derecha. Grandes paquetes de ganglios con fluctuaciones en la ingle izquierda, axilas y cervicales. Sufusiones en la piel del brazo y antebrazo derecho.

Herpes labiales.

Anemia generalizada y sub-ictericia de la piel y de las mucosas visibles.

Cráneo: nada de especial.

Meninges: transparentes, las circunvoluciones angostas, las cisuras anchas.

Cerebro pesa 1.020 grs.: atrófico.

Oídos medios: otitis media purulenta gangrenosa derecha.

Al lado derecho de la hipófisis hay una formación blanda, amarillenta, del tamaño de un grano de arroz (macroscópicamente no se puede especificar la relación con la hipófisis).

Diafragma: bilateral, entre 4.^a y 5.^a costilla.

Al abrir la fluctuación en la ingle izquierda salen unos 50 c.c. de pus amarillento-grisáceo, encontrándose los ganglios inguinales del tamaño de fresas, pero supurados.

Lengua: pálida.

Amígdalas: pequeñas, pálidas.

Ganglios cervicales: pardusco, hiperplásicos, con amplios focos blanquecinos, necróticos; algunos de los ganglios alcanza el tamaño de fresas, otros de fréjoles.

Los paratraqueales pequeños y sin lesiones visibles, igualmente los tráqueo-bronquiales superiores e inferiores.

Tráquea y laringe: con la mucosa blanquecina.

Corazón pesa 50 grs.: tamaño y forma normales, color moreno, válvulas sin lesiones, foramen oval abierto 2 mms., conducto arterio-venoso cicatrizado.

Pulmón derecho pesa 170 grs.: tamaño normal, consistencia blanda, color rojo claro con excepción del tercio inferior del lóbulo superior, donde se encuentran focos endurecidos confluentes.

Pulmón izquierdo pesa 105 grs.: tamaño normal, consistencia blanda, color rosado.

Higado pesa 430 grs.: tamaño normal, consistencia firme, color moreno; no se observan lesiones especiales.

Bazo pesa 30 grs.: tamaño normal, duro, sin lesiones especiales.

Páncreas pesa 30 grs.: normal.

Estómago: normal.

Glándulas suprarrenales: nada de especial.

Riñones pesan 45 grs. c/u.: tamaño normal, color moreno, pálidos, firmes.

Uréteres y pelvis: nada de especial.

Vejiga urinaria: normal.

Los ganglios para-aórticos: especialmente los ilíacos, muy aumentados, estos últimos como moras y algunos de ellos intensamente rojos y otros algo parduscos y con necrosis.

Intestinos: con pigmentación a nivel de los folículos en el grueso.

Los ganglios mesentéricos: de tamaño y aspecto normal.

Huesos: se examinaron los dos fémures, varias costillas, el esqueleto del cráneo y la parte izquierda de la pelvis. En varias costillas se observan focos claros (¿descalcificación?). El cráneo no presenta lesiones. La médula ósea de los huesos largos se observa intensamente roja, con algunos focos amarillentos (¿necrosis?).

Exámenes histopatológicos (Dr. J. Espinoza S.):

Riñones: tumefacción turbia acentuada de las epitelias tubulares. El escarlata R. revela escasa infiltración de lipoidas en algunas células de los túbulos colectores.

Miocardio: tumefacción turbia y atrofia fusca de la fibra miocárdica (no se observa degeneración grasosa con los colorantes específicos).

Testículos: algunas células de los conductos seminíferos revelan escasas y pequeñas gotitas de grasa.

GANGLIO LINFÁTICO: X 400. Infiltración difusa de células endoteliales, de tamaño diferente; las mayores se acumulan en focos. Citoplasma espongiocitario. Linfocitos y escasos polinucleares.

Higado: discreta infiltración grasosa perilobulillar. En los espacios de Kiernan se observan focos celulares constituidos por diverso tipo de mononucleares: linfocitos, células grandes de escaso protoplasma algo eosinófilo, células de núcleo finamente fragmentado con poco citoplasma, etc. Hiperplasia acentuada de las células de Kupfer e hiperhemia capilar.

Bazo: hiperhemia marcada de la pulpa-roja y abundante pigmento férrico de origen sanguíneo libre y fagocitado.

MEDULA OSEA: X 200. Foco de infiltración de células mononucleadas, predominando las endoteliales.

HIPOFISIS: X 200. A la izquierda algunos cordones glandulares; el resto, infiltración mononuclear difusa, predominando las endoteliales.

Tiroides: formado por elementos más o menos regulares en su forma y tamaño, revestidos por epitelio plano monoestratificado, con abundante coloide eosinófilo en sus lúmenes. No se observan signos de reabsorción coloidal.

Páncreas: sin alteraciones de importancia. La coloración de grasa es negativa (Sudán y Escarlata R.).

Glándula suprarrenal: la sustancia medular parece algo engrosada. El Sudán demuestra escasos lípidos en las diversas capas de la cortical, irregularmente repartida.

Ganglios: su estructura está perdida parcial o totalmente por producción de focos necróticos o abscesos o proliferación difusa o en focos de elementos celulares que infiltran el parénquima o llenan los senos linfáticos. Estas células son redondas, de núcleo poco cromático finamente granuloso y escaso citoplasma; de estas células se pasa insensiblemente a otras mayores, cuyo citoplasma más abundante es anfófilo o ligeramente basófilo o eosinófilo hasta llegar a gigantes multinucleadas, que tienen intenso poder fagocitario, pues, a menudo contiene glóbulos rojos o linfocitos o grasa (Escarlata R. y Sudán). También se observa pequeña cantidad de grasa libre (no fagocitada). Con el Sudán III la grasa se tiñe de color amarillento-anaranjado y de rojo con el Escarlata R. En algunos senos linfáticos es posible seguir gradualmente la transformación de la célula endotelial que reviste esta cavidad en célula libre y en seguida evolucionar a macrófago. Junto a estos tipos de células existen linfocitos y escasos polinucleares. En general, esta proliferación "endotelial" se produce en focos y a veces rodea a zonas necróticas, abundando aquí las células gigantes. Numerosos focos hemorrágicos.

En algunos ganglios se observan abscesos y las lesiones anteriormente descritas. Da la impresión que los primeros son fenómenos coexistentes, sin relación con el proceso proliferativo "endotelial". Algunos ganglios supurados corresponden a las zonas donde se extirparon ganglios para biopsia. En aquellos ganglios en que abundan los procesos necróticos, los elementos "endoteliales", son también abundantes, especialmente los de tipo grande, mono o polinuclear. No se encuentra ninguna tendencia a la fibrosis.

Hipófisis: cápsula externa engrosada. Por fuera de ella y hacia el polo anterior se aprecia un nódulo necrosado y con focos hemorrágicos, que muestra algunos depósitos calcícos. En el lóbulo anterior, los elementos celulares predominantes están constituidos por células principales, que en raras ocasiones forman vesículas con escaso contenido basófilo; en orden de frecuencia siguen, aunque en proporción mucho menor, las basófilas y por último las eosinófilas. En el resto del órgano, lo que parece corresponder al lóbulo posterior y parte intermedia, se observa una acentuada infiltración difusa de elementos linfocitos, células plasmáticas y otras grandes, de citoplasma abundante y núcleo pequeño y redondo, a veces múltiple, de igual aspecto a las células "endoteliales" descritas en los ganglios y pequeños haces fibrilares irregularmente repartidos. Estos últimos corresponden probablemente a elementos remanentes del

lóbulo posterior. En algunas zonas se observan capilares de neoformación. No se encuentra ningún elemento histológico de la parte intermedia del órgano.

El tallo de la glándula presenta una intensa infiltración celular, predominantemente linfocitaria, que lo compromete en todo su espesor y que a medida que se aproxima a la glándula muestra células con protoplasma más abundante y núcleo claro, hasta constituirse el mismo tipo de célula "endotelial" ya mencionada.

El límite entre los elementos glandulares del órgano y el infiltrado celular, es difuso, pues, sus células invaden recíprocamente el territorio vecino.

Tubérculo cinéreo y tubérculos mamilares: sin alteraciones de importancia.

Medula ósea (fémures): intensa hiperplasia de sus elementos. Gran parte de ella se encuentra reemplazada por focos celulares formados por células grandes, claras, con múltiples pequeñas vacuolas citoplasmáticas y núcleo pequeño, poco teñido, en todo semejantes a las descritas en los ganglios.

Costillas: su medula ósea presenta iguales alteraciones a la correspondiente a los fémures.

Examen químico (Dr. F. Landa):

Ganglio linfático: investigación cualitativa y cuantitativa de colesterolina. Resultado: colesterolina 4.96 grs. o/oo.

Diagnóstico anátomo-patológico: Enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Reticulo-endoteliosis lipoidica difusa y generalizada de los ganglios y del lóbulo posterior y pars intermedia de la hipófisis y en focos de la medula ósea de los fémures y costillas. Radiológicamente se apreciaron focos de rarefacción ósea del parietal derecho. Anemia generalizada (hígado pesa 430 grs. y bazo 30 grs.).

Linfoadenitis supurada axilar e inguinal izquierdas y gangrenosa inguinal derecha. Otitis media purulenta gangrenosa derecha.

Discreta infiltración grasosa perilobulillar del hígado, tumefacción turbia de ambos riñones y degeneración gránulo-pigmentaria del miocardio.

Caquexia.

Comentario.

Se trata de un niño de 3 años 2 meses que inicia su enfermedad hace dos años con linfoadenopatía cervical, la que se generaliza posteriormente a las axilas y regiones inguinales, alcanzando los ganglios hasta el tamaño de una mandarina. Tres meses después del comienzo de su enfermedad aparece diabetes insípida.

Este cuadro evoluciona con fiebre intermitente desde su iniciación con agravamiento progresivo del estado general que lo lleva a la caquexia. Los exámenes hematológicos practicados durante el curso de su enfermedad, revelan anemia, leucopenia sin eosinofilia ni otras alteraciones de su cuadro blanco; existía sí una trombopenia. Sedimentación alta en

dos ocasiones (70 y 135 mm.). Colesterinemia baja (1.26 gr. x o/oo). Glicemia también disminuida (0.69-1.15 y 0.89 gr. x o/oo). Investigaciones para la tuberculosis y sífilis, negativas. Igualmente para todo otro proceso infeccioso. El estudio radiográfico del esqueleto sólo reveló alteraciones mínimas, de rarefacción ósea del parietal derecho.

Anatómicamente se demostró una retículo-endoteliosis lipoidica, especialmente acentuada en el sistema ganglionar y lóbulo posterior y pars intermedia de la hipófisis y focos de igual calidad en la medula ósea de los fémures y costillas. La coloración específica del lípido con Sudán III, la reveló de color amarillento anaranjado y con el Escarlata R. de color rojo-escarlata. Según Rowland, estos resultados son característicos de las células lipóideas de la Enfermedad de Hand-Schüller-Christian. Se encontró, además, linfadenitis supurada axilar e inguinal izquierdas y gangrenosa inguinal derecha. Otitis media purulenta gangrenosa derecha. No se encontró hepato ni esplenomegalia, ni manifestación alguna de un proceso tuberculoso ni sífilítico. El examen químico de ganglios, investigación cuali y cuantitativa de colesteroína, reveló que ésta se encontraba en proporción de 4.96 grs. o/oo.

Como puede verse por la descripción del caso, las dificultades para llegar a un diagnóstico clínico fueron considerables, siendo la linfonulomatosis maligna la afección que nos pareció más probable, por las intensas alteraciones ganglionares, acompañadas de fiebre, anemia y alteraciones poco característica de la fórmula blanca. La diabetes insípida la explicamos como una localización del mismo proceso a nivel de la hipófisis o centros nerviosos vecinos, de acuerdo con otros casos que han sido observados en esta forma. Vino a reforzar más esta hipótesis diagnóstica, la biopsia de un ganglio, en que el anátomo-patólogo informó sobre la presencia de algunas células de tipo Sternberg. Llama sí la atención la ausencia de otras localizaciones ganglionares, como la del mediastino, tan comunes en esta enfermedad y de hepato-esplenomegalia.

Se pensó también en una tuberculosis ganglionar generalizada habiéndose descartado esta enfermedad por la ausencia de antecedentes, la negatividad del examen radiológico del tórax y de las reacciones tuberculinicas repetidas.

Analizado el caso por el Prof. Cienfuegos, éste sostuvo el diagnóstico clínico de una enfermedad de Hand-Schüller-Christian, aun cuando faltaban los síntomas de su forma clásica. También, pensó en un cleroma.

Los hallazgos anatómicos, según queda relatado más arriba, estaban constituídos por una proliferación retículo-endotelial, especialmente importante a nivel del sistema ganglionar e hipófisis y muy discreta en la medula ósea de los huesos largos y costillas. La escasez de lesiones óseas explica, sin duda que a Rayos X pasaron completamente inadvertidas. Lamentamos no haber examinado el parietal derecho, en las zonas que la radiología indicó como rarefacciones óseas; creemos que allí habríamos encontrado igual tipo de lesión que en los huesos largos, aunque seguramente de mayor extensión por la visibilidad a los Rayos X.

Queremos hacer hincapié en la intensidad de la lesión ganglionar. Ya clínicamente el infarto de este sistema aparecía como el síntoma cumbre, hecho que constituye una excepción en la enfermedad que comentamos. Sin embargo en literatura consultada encontramos dos casos análogos, uno de Freud y Ripps y otro Fiori y Parenti. La analogía del primero de ellos con el nuestro, es aún más grande, si tomamos en cuenta que en dicho caso, también había una discreta hepato-esplenomegalia y sólo el hígado demostraba escasas lesiones retículo-endoteliales. En el nuestro no había hepato ni esplenomegalia y ambos órganos no acusaban alteraciones del S. R. E.

El estudio histopatológico completo y paciente de los órganos examinados, nos hace al mismo tiempo posible explicarnos el error diagnóstico del ganglio de la biopsia. Efectivamente, los ganglios mayores, entre los que estaba el examinado en vida del enfermito, mostraban un cuadro proliferativo intensísimo del retículo-endotelio, con infiltración celular difusa de linfocitos, polinucleares eosinófilos y extensos focos necróticos; la morfología celular tan variada, debido a la exuberancia del proceso proliferativo hizo posible encontrar en algunas de estas células, semejanzas con aquellas que se observan en la Enfermedad de Hodgkin. A este respecto es también interesante, recordar que en el caso ya citado de Freud y Ripps el examen histológico de un ganglio tomado como biopsia, fué informado por el patólogo como linfadenitis crónica hiperplásica tuberculosa, basado en la presencia de células gigantes tipo Langhans, junto a células epitelioides (es decir endoteliales), linfocitos, polinucleares eosinófilos, células gigantes tipo cuerpo extraño y focos necróticos. Este cuadro, en cambio, variaba en aquellos ganglios, paratraqueales por ejemplo, que eran de tamaño normal y en los que podía seguirse la evolución hiperplásica endotelial a partir de los

senos y en los cuales la infiltración secundaria (linfocito-polinuclear) y la necrosis misma, era mínima.

El comentario de estos hechos morfológicos nos hace suponer que la evolución de la enfermedad en nuestro caso ha sido eminentemente crónica e interrumpida por el fallecimiento prematuro del enfermo. Su punto de partida (corroborada por la clínica) fué en el sistema ganglionar y quizás al mismo tiempo en la hipófisis, ya que ésta, a los tres meses de infarto ganglionar, dió el cuadro manifiesto de diabetes insípida. Esta alteración hipofisiaria, a nuestro juicio, fué la causa de la consunción rápida del enfermo y su muerte, antes que el cuadro reticulo-endotelial tomara mayor incremento en el esqueleto y afectara, además, el hígado y bazo, parénquimas que según algunos autores son los últimos en comprometerse. Nos basamos para afirmar que la enfermedad estaba en plena evolución, aunque de carácter muy lento, porque en ninguno de los ganglios, hipófisis o medula ósea, pudo observarse ni el más leve signo de fibrosis que constituye la etapa histológica final y típica de esta enfermedad.

Finalmente llamamos la atención al resultado del examen químico de ganglios. La identificación de Colesterina constituye una prueba de certidumbre que apoya nuestro diagnóstico anátomo-patológico. Por otra parte, la cantidad encontrada, 4.96 grs. o/oo, siendo lo normal 1.20 gr. a 1.50 gr. o/oo, nos da una idea del enorme aumento a que había alcanzado en estos tejidos. En este caso, se produce una vez más la discordancia ya comentada, de la falta de relación cuantitativa de la colessterina en la sangre y en los tejidos afectados por la enfermedad, hecho que ha contribuido a las diversas teorías patogénicas que conocemos.

Resumen.

Se describe el caso de un niño de 3 años y 2 meses de edad que presentó una afección caracterizada por infarto de su sistema ganglionar acompañada de diabetes insípida, que muere en caquexia. El examen histopatológico demostró una retículo-endoteliosis lipoídica, tipo Hand-Schüller-Christian atípica, con lesiones predominantes en el sistema ganglionar e hipófisis y más discreta de la medula de los huesos largos y costillas, alteraciones radiológicas incipientes en los huesos craneanos y ausencia de hepato-esplenomegalia. Colesterina muy aumentada en el tejido linfático-ganglionar.

Bibliografía.

- ACUNA M. y PUGLISI A. — "Xantomatosis tuberosa múltiple". Arch. Arg. de Ped. Año XII. Tomo XVI, N.º 4.
- ARMAS CRUZ R. — "Esplenomegalías crónicas no leucémicas". 1936. Pág. 455.
- ARMAS CRUZ MONTERO y DIAZ. — "Enfermedad de Schüller-Christian". Rev. Médica de Chile. febrero 1941. Pág. 91.
- FLORI A. G. y PARENTI G. G. — "Reticulo-endoteliosis hiperplásica infecciosa ad evoluzione granulo-xantomatosa (tipo Hand-Schüller-Christian)". Riv. di Clin. Pediat. 1937. Pág. 193.
- FREUD M. y RIPPS M. L. — "E de Hand-Schüller-Christian". Amer. Journal of Diseases of Children. Abril 1941.
- FREUD P., GROSSMAN L. y DRAGUTSKY D. — "Granulomatosis coles-terólica aguda idiopática". Amer. Jour. of Dis. of Children. Oct. 1941.
- HAMBLIN E. C., ARENA J. M. y CUYLER W. K. — "E. de Hand-Schüller-Christian". Amer. Journal of Dis. of Children, August. 1940.
- KARSNER H. T. — "El Sistema Reticulo-Endotelial". De "Human Pathology". 6.ª Edic. 1942.
- KOHAN H. — "Enfermedad de Schüller-Christian". Rev. Chilena de Pediatría. 1933. Pág. 502.
- PFAUNDLER M. v. y SCHLOSSMAN A. — "Tratado Enciclopédico de las Enfermedades de la Infancia". 1934. Pág. 966.
- ROTHSTEIN J. I. y WALT S. — "Idiocia Amaurótica Familiar Infantil. Su relación con las lipoidosis". Amer. Jour. of Dis. of Children. Oct. 1941.
- SCHINZ. — Radiología
- SCROGGIE A. — "Cráneo Geográfico Hipofisiario". Archivo del Hosp. "R. del Río". Junio 1940. Pág. 89.
- VALLS J., OTTOLENGHI C. E. y SCHAJOWICZ F. — "Biopsia por aspiración en el diagnóstico de las lesiones óseas". Buenos Aires. 1942. I edic. Pág. 190.
- WALLGREN A. — "Granuloma del S. R. E.". Amer. Journal of Dis. of Children. Sept. 1940.