

**ENFERMEDAD DE HODGKIN Y ANEMIA HEMOLITICA
ADQUIRIDA (ISO Y AUTO-INMUNOLOGICA)**

Drs. ALICIA HILLE, LILIA SALAS y JULIO ESPINOZA

Cátedra Titular de Pediatría, Prof. Arturo Baeza Goñi, e Instituto de Anatomía-Patológica del Hospital de Niños "Manuel Arriarán".

Nos ha parecido de interés dar a conocer el caso de un enfermo con Linfogranulomatosis maligna que durante su evolución presentó varias particularidades poco comunes, siendo el accidente más llamativo un episodio de anemia hemolítica adquirida, que por su violencia precipitó su fallecimiento en breve lapso.

Obs. 32856/57. F.M.E. Niño de 11 años de edad, hijo de campesinos. La madre falleció de Ca a la mama. El padre es sano. Sus antecedentes personales carecían de importancia hasta los diez años en que presentó una tumoración indolora en la región cervical derecha. Traído por sus familiares a Santiago en Enero de 1957, consultó en el hospital Barros Luco desde donde se transfirió al Trudeau, siendo establecido el diagnóstico de tuberculosis basado en una radiografía pulmonar, mantoux positivo, y sometido a tratamiento con estreptomycinina e hidrazida que cumplió en su hogar. Acudió a control tres meses después. Interfiere en este momento un cuadro infeccioso febril caracterizado por disfagia, decaimiento y manchas puntiformes de color rojo-violáceo que se generalizan rápidamente por lo que es traído a la Posta Infantil de nuestro hospital.

El examen clínico de ingreso señaló un escolar decaído, quejumbroso, pálido, con 37.5° y 180 pulsaciones por minuto, en el cual primaban las lesiones de piel y mucosas. Existía una erupción máculo-equimótica confluyente con tendencia a formar flictenas hemorrágicas y epidermolisis exagerada. Presentaba además gingivorragia y un exudado-grisáceo que cubría el paladar óseo y membranoso lo mismo que las amígdalas, al desprenderlo dejaba una superficie cruenta.

En la región cervical derecha se apreciaba un apeltamiento de ganglios blandos, sin adherencias, indoloros; igualmente en la región submaxilar del mismo lado, pero en menor número y más pequeños. Cardiopulmonar (—). Hépato y esplenomegalia. Ingresó al Servicio de Urgencia con los siguientes diag-

nósticos: Faringo-estomatitis-pseudo membranosa, sepsis; síndrome purpúrico.

Se indicó penicilina e Iloticina, estreptomycinina, antitoxina diftérica, rutina C, cortisona, régimen hidrolácteo.

El examen de la secreción faríngea descubrió corynebacterium difteria. El líquido de las vesículas de la piel dió desarrollo de estafilococo dorado. Los hemocultivos fueron negativos. El hemograma fué el siguiente: Gl. rojos 3.960.000; Hb. 65%; Gl. blancos 12.600; Segm. 87; Linfo 6; Mon. 7. Anisomacrocitosis de regular intensidad. Hipocromía discreta. Neutrófilos y Linfocitos normales. Plaquetas normales. Las sedimentaciones oscilaban entre 135 y 75 mm/h. Las series de tuberculinas a dilución creciente fueron negativas. Baciloscopia negativa. Radiografía pulmonar: adenopatía paratraqueal derecha.

Se plantearon los diagnósticos de difteria con infección estafilocócica secundaria, que se prestó a discusión por la signología atípica, no frecuente en este tipo de enfermedad. Desaparecido el cuadro del ingreso con la función cardiorrenal indemne, confirmada tanto por la clínica como por laboratorio, se dejó para un estudio siguiente la adenopatía cervical que tomaba mayor importancia mientras avanzaba la hospitalización y cuya patogenia tuberculosa se descartó con un estudio acucioso posterior.

Por tratarse de una adenopatía crónica progresiva que compromete el estado nutritivo y general del paciente se sospechó un Hodgkin solicitándose un adenograma cuyo informe reforzó en parte nuestra hipótesis. Fué la biopsia ganglionar, finalmente, la que confirmó el diagnóstico. Adenograma. Coloración Gram (—). Coloración Zielh (—). Se observan elementos celulares variados, constituidos por linfocitos, prolinfocitos, polinucleares monocitos, plasmazellen y células reticuladas. Uno que otro núcleo gigante con varios nucléolos que no se puede asegurar que correspondan a núcleos de células Sternberg. (Dra. Hille). Biopsia N° 59/57. Dos muestras que vienen en sendos frascos muchos más pe-

queños que el volumen de ellas. La muestra mayor mide 2.5×1 cm. Al corte son de color amarillento ligeramente blanquecino, de superficie lisa y sin estructura.

Microscópicamente ambas muestras han perdido por completo su estructura linfoganglionar, apreciándose una intensa y difusa proliferación de células reticulares y en forma escasa aparecen los linfocitos, células plasmáticas y polinucleares eosinófilos. Se encuentran además algunas grandes células reticulares de citoplasma claro, esponjoso y otras de igual tamaño y con varios núcleos escotados y reunidos en el centro de la célula. En algunas zonas se observan acúmulos linfocitarios de límites difusos. En general, la cápsula es respetada por los elementos descritos, salvo en pequeños y escasos puntos que infiltran el tejido vecino.

Diagnóstico. Enfermedad de Hodgkin.

Por la localización preferente que toma este primer estado de la enfermedad se indicó radioterapia que se practicó en el Instituto del Radium, apreciándose una involución total del cuadro. Se dió el alta con buen estado general explicando a la familia el porvenir del enfermo y su necesario control posterior que se vió limitado por la lejanía del hogar.

El reingreso ocurrió un año después. Relató que permanecía en satisfactorias condiciones generales, realizando actividades, normales hasta 18 días antes de esta nueva hospitalización. Aparece entonces tos penosa, decaimiento progresivo, anorexia, dolor precordial, dificultad respiratoria y edema de las extremidades que pronto se generaliza.

El examen clínico reveló un niño consciente, facie de angustia y sufrimiento; afebril, disneico, con anasarca. Presión 8/7. La piel presentaba un tinte subictérico sobre un fondo anémico. Pequeños ganglios, sólo se palpaban formando cadena en la región cervical. En el corazón existía soplo sistólico de la punta y ruido de galope. En el pulmón se apreciaban signos de congestión. Gran hígato y esplenomegalia. Reflujo hépatoyugular. Ingresó con los siguientes diagnósticos: recaída de la Enfermedad de Hodgkin, Insuficiencia cardíaca.

Los exámenes pedidos y sus informes fueron: Radioscopia de Tórax: velamiento pleural basal bilateral; signos de congestión hilar. Gran aumento global del corazón. Electrocardiograma normal. Teleradiografía: diámetros aumentados. Sedimentación 140 mm/h. Hemograma: eritrocitos 3.780.000. Hb. 64%. Leu-

cocitos 10.200. Eos. 4. Bac. 2. Seg. 58. Linfo. 36. Anisocitosis de regular intensidad. Policromatofilia. Neutrofilos y linfocitos normales. Bilirrubinemia total: 2.50%. Bil. directa 0.80. Bil. indirecta 1.70. Proteinemia 6.60%. Ser. 3.40. Gló. 3.20. Ind. 1.70. Fosfatasas alcalinas 1.40 U. B. Timol 4.48 U. MacLagan. Hanger ++. Adenograma: hematíes y vacuolas de grasa en regular proporción. Abundantes linfocitos especialmente prolinfocitos. Regular cantidad de Plasmazellen. Discreta proporción de células reticulares, inclusive células de Stenberg. Eosinófilos escasos. Diag. Hodgkin.

En un primer tiempo se va a la corrección de la insuficiencia cardíaca con régimen declorurado y digital que respondió satisfactoriamente a esta terapia.

Antes de iniciar el tratamiento de fondo de la granulomatosis maligna, que se pensó realizar con mostaza nitrogenada por considerar que la enfermedad se encontraba en fase de diseminación, se indica preferentemente reparar la anemia. Paradójicamente a los resultados que pensábamos obtener, se agrava la sintomatología tanto clínica como del laboratorio. Un hemograma tomado en la fase más aguda, da la siguiente fórmula: gl. rojos 1.800.000. gl. blancos 13.600. Hb. 30%. Seg. 93. Linfoc. 5. monoc. 2. Anisomicromacrocitosis de predominio microcítico. Abundantes microesferocito hiper Cromos. Paralelamente a la anemia se acentúa la ictericia; la bilirrubinemia asciende a 18.20 mg%, de predominio indirecto primero y directo más tarde. La excreción del urobilinógeno, tanto fecal como urinario, está aumentado.

Frente a este cuadro alarmante de anemia hemolítica se discute su patogenia. Se estimó que correspondía a una anemia hemolítica producida por isoanticuerpos y auto-anticuerpos detectados por métodos inmunológicos (test de Coombs directo e indirecto) que a pesar del tratamiento instituido con sangre compatible y corticoides, no se logró prácticamente modificarlo.

Este accidente inmunológico vino a comprometer el estado general del enfermo. Se produjo una nueva descompensación circulatoria, la que sumada a la anemia hemolítica adquirida, aceleró su final.

En resumen se trata de un paciente que presenta un Hodgkin cuya evolución alcanza 2 años. En el primer período de su enfermedad acusa una forma localizada que fué tratada con radioterapia involu-

cionada totalmente en la primera hospitalización. A su reingreso un año más tarde, el cuadro se generaliza, dando sintomatología preferentemente de descompensación cardíaca y finalmente renal por mecanismos que dependen de la misma enfermedad (compresión, infiltración, etc.).

Merició especial interés, y estudio, la aparición en la etapa final de la enfermedad, de un cuadro de anemia hemolítica adquirida. Estudiada desde el punto de vista inmunológico se pudo llegar a la conclusión que ésta obedecía a una doble causa como veremos más adelante.

Se instaló en el curso de una terapia intensiva a base de transfusiones sanguíneas. Lejos de corregir una anemia moderada que venía acompañando el cuadro etiológico, estas transfusiones contribuyeron a acentuarse hasta llegar a un volumen globular de 12%, con todos los signos hematológicos de una anemia hemolítica.

Por una parte se pudo detectar mediante el Test de Coombs y otras técnicas de laboratorio la presencia de iso inmuno anticuerpos. El tipo sanguíneo y genotipo del niño correspondió a la siguiente fórmula: A₁BCDe. Los anticuerpos aislados eran tipo rh" (anti E) a cuyo factor estaba sensibilizado. De esta manera el niño hemolizaba toda sangre que tuviera en su glóbulo rojo el aglutinamiento E, siendo este factor el responsable de las crisis hemolíticas repetidas y que llevaron al niño a una anemia de 1.800.000. Esta anemia desencadenada por iso inmuno anticuerpo, la rotulamos como anemia hemolítica adquirida por iso anticuerpos.

En segundo lugar fué posible con técnicas adecuadas comprobar la presencia de inmuno auto anticuerpos (test de Coombs directivo positivo) responsable de crisis hemolíticas al igual que en el cuadro anterior.

Encuadramos este tipo de anemia dentro de la enfermedad hemolítica auto inmunológica sintomática por cuanto apareció asociada a una enfermedad (Hodgkin) al revés de las idiopáticas que no reconocen etiológica. El cuadro clínico de este tipo de anemia no difiere de las otras formas de anemia hemolítica adquirida (A.H.A.). Como en todas ellas los hallazgos de laboratorio ponen en evidencia signos de hemólisis, por un lado destruc-

ción de eritrocitos: ictericia y anemia (bilirrubina indirecta, aumento de la excreción de pigmentos fecal y urinarios) y por otro lado signos de regeneración sanguínea y de hiperactividad medular (reticulocitosis, eritroblastemia, en ocasiones microesferocitosis, poiquilocitosis, policromatofilia, etc.).

Observamos igualmente autoaglutinación de los hematíes, que dificultó enormemente la clasificación del grupo sanguíneo.

En estos enfermos los eritrocitos transfundidos son destruidos más fácilmente que los propios del individuo, de allí que las transfusiones tengan limitaciones, ya que a veces, como en nuestro caso, fueron altamente perjudiciales no solo por la presencia de estos auto anticuerpos sino por los iso anticuerpos creados por las transfusiones incompatibles.

El tratamiento en este tipo de A.H.A. es la transfusión sanguínea cuando la anemia es muy intensa y es salvadora de la vida con limitaciones y previa clasificación del genotipo del dador y receptor, y buscando la compatibilidad mediante el test de Coombs indirecto (suero del receptor, glóbulo rojo dador). En nuestro enfermo fué muy difícil encontrar sangre adecuada. Se logró reglobularlo discretamente mediante el uso de sangre desplasmatizada y seleccionada dentro de muchas que representaron igual genotipo.

El ACTH y corticoides tiene gran aoliación en este tipo de anemias inmunológicas. Los usamos a altas dosis sin conocer los efectos reales y sin observarse una mejoría aparente.

No se llegó a instituir un tratamiento etiológico a base de mostazas nitrogenadas por cuanto el niño se derrumbó paulatinamente y sucumbió sin haber podido corregir su anemia que en último término llegó a ser incompatible con la vida.

Como decíamos al comienzo, nuestro enfermo consultó por primera vez en un Hospital especializado, donde mediante una radiografía de tórax que reveló solo trama fibrosa de la base pulmonar derecha. Mantoux positivo y la comprobación de tumefacción cervical derecha, se le diagnosticó tuberculosis ganglionar. Hecho tal diagnóstico se le indicó el tratamiento pertinente que fué mantenido durante 2 meses. Creemos que las premisas para llegar a tal diagnóstico no justifican esa conclusión, pues el examen radioscópi-

co no reveló nada importante, el mantoux positivo no significa enfermedad tuberculosa a los 11 años de edad y la tumefacción ganglionar del cuello es solo un síntoma de diversas enfermedades. Afortunadamente, la biopsia practicada al ingresar a nuestro Servicio, reveló en forma rápida y concluyente la verdadera etiología y sin tardanza se le instauró el tratamiento adecuado. No está demás insistir en la conveniencia de saber utilizar el examen histopatológico en el diagnóstico de las adenopatías y en general en todas aquellas afecciones cuyos órganos son susceptibles de ser abordados con facilidad desde el exterior. Agregando a esto la inocuidad del acto biopsico y la rapidez en obtener la información requerida, pensamos, que a este examen debemos darle la jerarquía que merece en la investigación diagnóstica.

El estudio necrópsico reveló lesiones generalizadas de Linfogranulomatosis maligna, ubicadas preferentemente en el Sistema ganglionar, hígado y bazo y de menor intensidad en ambos pulmones, riñones y miocardio. Se encontró también signos anatómicos de insuficiencia cardíaca, manifestados por derrames serosos múltiples, anasarca y congestión crónica de los órganos parenquimatosos. Respecto a la patogenia de la insuficiencia cardíaca, creemos que es múltiple, relacionada en primer lugar con el bloqueo ganglionar de la corriente linfática, las compresiones

de los vasos gruesos y de menor calibre por las masas tumorales, la hipertensión portal, la hipertensión de la circulación menor por el amplio compromiso pulmonar y la debilidad miocárdica por la infiltración linfogranulomatosa de este órgano. Además contribuye a la alteración de la permeabilidad de los capilares y membranas celulares en general facilitando los transudados, la hipoproteinemia que se produce en la etapa caquética, final de estos enfermos.

RESUMEN

Se presenta un caso de Enfermedad Hodgkin con una sobrevida de 2 años, que presenta como complicación en la etapa final un cuadro agregado de anemia hemolítica adquirida inmunológica. Se destaca la importancia del estudio anatómopatológico en toda linfopatía de diagnóstico dudoso.

BIBLIOGRAFÍA

- CHRITOL, D. — Present concepts concerning the etiology, pathological anatomy & nosology of Hodgkin's disease. *Revue Du Practicien*, 7:1857, 1957.
- DACIE J. V. — The haemolytic anaemias congenital and acquired. 2nd Edition, Londres, 1954.
- HARVEY, P. — Hodgkin's disease. *Revue du Practicien*, 7:1833, 1957.
- MAXWELL, M. WINTROBE. — *Clinical Hematology*, 1953.
- MILLER G. SCHUMUZY, C. N. and YOUNG, L. — *Pediatrics Clinics North America*. Auto-immune hemolytic anemias. May 1957.
- MITCHELL-NELSON. — *Tratado de Pediatría*.
- MOLLISON, P. L. — *Blood Transfusion in Clinical Medicine* 2nd Edition, Oxford, 1956.

