

# Linfocitosis Aguda Infecciosa.

Dra. Myriam Campbell B., Dra. Mireya Bravo L.<sup>1</sup>

## Acute Infectious Lymphocytosis.

Acute Infectious Lymphocytosis is an infrequent clinical entity with non specific and variable symptoms; probably it has a viral etiology and its most important facts are hyperleucocytosis and absolute lymphocytosis.

Lymphocytosis explains difficulties in the differential diagnosis with malignant diseases, especially acute lymphoblastic leukemia. Three cases are reported.

La Linfocitosis aguda infecciosa (LAI) fue descrita en 1941 por Carl Smith como "una entidad de etiología desconocida, infectocontagiosa, que se presenta tanto en forma esporádica como epidémica".<sup>1</sup>

Es una enfermedad poco conocida por su baja frecuencia y manifestaciones leves, de curso auto-limitado y de evolución benigna. Se presenta en niños y adultos jóvenes.

El diagnóstico es de laboratorio ya que el hecho fundamental es una hiperleucocitosis dada por linfocitosis. A pesar que esta linfocitosis es producida por linfocitos pequeños, normales, suele ser de difícil interpretación, ya que para ello deben tomarse en cuenta tanto las características hematopoyéticas fisiológicas de la edad, como diversas entidades que evolucionan con linfocitosis absolutas de igual magnitud.

Los hechos anteriores, unidos a los escasos datos de la literatura nacional, nos motivaron para hacer esta revisión clínica, llamar la atención sobre

este cuadro, tratar de precisar algunas características y recoger la información actual al respecto.

## MATERIAL

Se revisan 3 casos clínicos que se presentaron en la Sección de Hematología del Hospital Roberto del Río.

CASO 1.— D.G.A. 4 1/2 meses. Varón.

Lactante con desnutrición energético proteica grado III que se hospitalizó por diarrea con deshidratación y fiebre de 3 días de evolución. Examen físico: febril, deshidratado, roncus pulmonares, sin visceromegalia ni adenopatías. En el hemograma se encontró leucocitosis dada por linfocitos pequeños, el coprocultivo no mostró gérmenes patógenos. Por evolución tórpida se trató con antibióticos y evolucionó favorablemente. El hemograma de control a los 6 días fue normal. Tabla 1.

Tabla 1.

Resultados y evolución de los exámenes hematológicos

	CASO Nº 1		CASO Nº 2			CASO Nº 3			
	23/IV	29/IV	25/VIII	30/VIII	14/IX	3/X	11/IV	17/IV	2/V
Leucocitos x mm <sup>3</sup>	88.200	15.100	64.000	16.850	8.100	5.700	42.500	30.300	4.700
Basófilos	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Eosinófilos	0	0	4	3	4	2	0	0	6
Baciliformes	3	7	1	0	2	6	2	1	14
Segmentados	6	36	13	32	45	26	16	12	27
Linfocitos	90	50	81	63	47	64	80	86	50
Monocitos	1	6	1	2	2	2	2	1	3

<sup>1</sup> Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Norte. Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Hospital Roberto del Río.

**CASO 2.— M.A.L. 4 años. Mujer.**

Sin antecedentes mórbidos: Dos días de evolución con fiebre, vómitos, dolor periumbilical y diarrea, por lo que se solicitó hemograma e indicó Cloramfenicol (que recibió durante dos días). Examen Físico: Eutrófica, afebril, roncus y estertores pulmonares, sin adenopatía, ni visceromegalia. Hemograma con leucocitosis dada por linfocitos pequeños. Al 5º día de evolución, afebril, escasos roncus y franca disminución de la linfocitosis. A los 20 días-estaba sana con Hemograma normal. El estudio virológico de secreción faríngea y deposiciones fue negativo para adenovirus y coxsackie B.

Tres semanas después nuevamente febril, roncus, estertores pulmonares, hemograma con linfocitosis relativa por linfocitos medianos. Tabla 1.

**CASO 3.— J.F.M. 3 años. Varón.**

Preescolar con desnutrición energético proteica grado II y enfermedad celíaca. Un día con diarrea, fiebre, falta de ánimo y dolor abdominal difuso. Examen físico: sin visceromegalia ni adenopatías. Hemograma con leucocitosis por linfocitos pequeños. Mielograma mostró aumento en el porcentaje de linfocitos maduros (30%). Evolucionó bien, a los 6 días persistía la linfocitosis pero habían cedido los síntomas. El estudio virológico en secreción faríngea y deposiciones fue negativo para virus polio, coxsackie B., adenovirus y herpes. A los 20 días nuevamente febril con tos y roncus pulmonares, hemograma normal. Tabla 1.

En resumen se trata de 2 preescolares y un lactante con fiebre y diarrea; dos de ellos tuvieron roncus y estertores pulmonares, sin visceromegalia ni adenopatías. Hemograma con leucocitosis por aumento de linfocitos pequeños que se normalizó antes de 3 semanas.

**COMENTARIO**

Al definir la L A I señalamos como hecho fundamental la presencia de linfocitosis absoluta.

En pediatría es útil precisar las cifras de recuento absoluto de linfocitos a partir de las cuales se considera que existe linfocitosis, pues estas varían de acuerdo con la edad. Tabla 2.

Tabla 2.

Valores normales de leucocitos, y proporción de neutrófilos linfocitos en sangre periférica según la edad.

	Leucocitos x mm <sup>3</sup>		Fórmula %	
	$\bar{x}$	Rango	Neutrófilos	Linfocitos
R.N.	18.000	(10-30.000)	60	30
1er. año	12.000	( 6-18.000)	30	60
2 - 5 años	10.000	( 6-15.000)	40	50
6 - 12 años	8.000	( 5-13.000)	50	40

X : Promedio

Hablamos de linfocitosis absoluta cuando el número de leucocitos por mm<sup>3</sup> está aumentado a expensas de un aumento en el número de linfocitos, como sucedió en nuestros enfermos en que los recuentos de leucocitos fluctuaron entre 42.500 y 88.200 y el porcentaje de linfocitos entre 80% y 90%.

Las causas más corrientes de linfocitosis absoluta se encuentran en Tabla 3.

Tabla 3.

Causas de linfocitosis absoluta

1. Mononucleosis infecciosa
2. Linfocitosis infecciosa
3. Infección citomegálica en adultos
4. Infección a *Bordetella Pertussis*
5. Infección por *Toxoplasma gondii*
6. Leucemia linfática aguda y crónica
7. Reacciones de hipersensibilidad

Esta forma de linfocitosis hay que distinguirla de las linfocitosis relativas, que son aquellas en que el porcentaje de linfocitos de la fórmula diferencial está aumentado, pero se acompaña de recuentos de leucocitos normales, bajos o muy poco aumentados. Estas formas clínicas de linfocitosis son las más frecuentes. Las causas de estas linfocitosis relativas se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4.

Causas de linfocitosis relativas

1. Agranulocitosis
2. Infecciones virales:
  - Sarampión
  - Parotiditis infecciosa
  - Hepatitis
3. Período de convalecencia de infecciones agudas
4. Algunas infecciones crónicas:
  - Brucelosis
  - Tuberculosis
  - Sífilis secundaria y congénita.

Nuestros enfermos aparecieron como casos esporádicos, pero pueden hacerlo en forma epidémica. En una institución para deficientes mentales se observó un brote epidémico que duró 4 meses. El estudio de estos casos sugirió un mecanismo de transmisión por contactos de persona a persona, con un período de incubación entre 12 y 20 días<sup>3-3</sup>.

Los síntomas no permiten caracterizar un síndrome clínico, ya que son variados y de poca intensidad. En nuestros enfermos predominaron las manifestaciones digestivas, siendo la diarrea la más frecuente, dolor periumbilical en un caso y algunas manifestaciones generales como fiebre y cefalea.

En 2 enfermos se encontraron signos de irritación bronquial de poca intensidad, que permiten

diferenciarlos clínicamente de la coqueluche.

En la literatura se describen además, erupciones cutáneas de tipo morbiliforme generalizada o herpética<sup>4</sup>; infecciones respiratorias altas; faringe enrojecida; irritabilidad; vértigo y aun signos de meningoencefalitis.

El líquido cefalorraquídeo puede tener pleocitosis con aumento de linfocitos, a veces simulando poliomielitis<sup>1</sup>.

Un hecho negativo útil en el diagnóstico es la ausencia de adenopatías importantes y esplenomegalia.

Las manifestaciones hematológicas están dadas por leucocitosis a expensas de linfocitos pequeños de aspecto maduro que persisten por 3 a 7 semanas. En algunos casos se acompañan de eosinofilia moderada. No hay anemia ni trombocitopenia.

El mielograma muestra un aumento del 30% o más en la proporción de linfocitos maduros<sup>2</sup>.

En la biopsia ganglionar se encuentra degeneración de los folículos y proliferación del retículoendotelio<sup>5</sup>.

Las pruebas de aglutinación heterófila son negativas.

El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con 3 cuadros clínicos. El primero es la mononucleosis infecciosa, pero en ésta los linfocitos son medianos y grandes, atípicos y las pruebas de aglutinación heterófila son positivas. En el examen físico destaca la presencia de adenopatías y hepatoesplenomegalia.

En la coqueluche también hay leucocitosis con linfocitosis absoluta y relativa. Desde el punto de vista hematológico es muy similar a la L A I, sin embargo, la intensidad de los síntomas respiratorios permite establecer la diferencia.

En la leucemia linfoblástica aguda, los linfoblastos pueden semejar linfocitos pequeños, pero se acompaña además de anemia y trombocitopenia.

No se ha logrado precisar la etiología de la L A I. Lo más probable es que se trate de una reacción hematológica a infecciones virales o bacterianas.

En los enfermos estudiados se han aislado Enterovirus<sup>6</sup>, Coxsackie B<sub>6</sub><sup>7</sup>, Adenovirus tipo 5<sup>8</sup>, Adenovirus tipo 12<sup>9</sup>, Coxsackie A<sup>3</sup>. También podría encontrarse manifestaciones similares en infecciones bacterianas.

Además de las características morfológicas, en el último tiempo ha parecido importante precisar el tipo de linfocito que aumenta en la L A I. Dadash Zahedi<sup>10</sup> estudió con técnicas de marcadores de membrana, los linfocitos de la L A I y encontró que el 50% eran linfocitos T y el resto era "null" (no B).

En la mononucleosis infecciosa, se ha compro-

bado que aumentan los linfocitos T, además se ha demostrado que la célula infectada por virus Epstein-Barr es el linfocito B, sugiriendo que el aumento de linfocitos T es una respuesta inmune efectiva frente a la infección por virus Epstein-Barr. Sin embargo, las características morfológicas de los linfocitos en la mononucleosis infecciosa, como ya dijimos, son muy diferentes a los de la L A I.

Se necesitan mayores estudios para precisar si los "null-cell" en L A I son linfocitos T o B inmaduros, o linfocitos que realizan cito-toxicidad mediada por reacción de anticuerpos.

Debido a que se trataría de una respuesta hematológica exagerada frente a infecciones virales o bacterianas y que podría tratarse de una enfermedad del linfocito, se ha sugerido que pudiesen aparecer secuelas hematológicas en el largo plazo, como leucemias u otras enfermedades hematológicas crónicas. Sin embargo, seguimientos de 20 años no han demostrado alteración alguna<sup>11</sup>. Queda por descartar a mayor plazo su relación con la leucemia linfática crónica.

## RESUMEN

Se revisan los casos de tres pacientes con linfocitosis aguda infecciosa cuyo diagnóstico se fundamentó en el hallazgo de hiperleucocitosis en el hemograma, producida por la presencia de numerosos linfocitos pequeños, en niños con un cuadro clínico de deposiciones líquidas, fiebre y ausencia de adenopatías y visceromegalia.

En los hemogramas, exceptuando la linfocitosis absoluta, no había otras alteraciones, salvo en un caso con anemia nutricional secundaria a enfermedad celíaca. El mielograma realizado en un caso, sólo mostro aumento del porcentaje de linfocitos pequeños.

El estudio virológico de secreción faríngea y deposiciones hecho en los niños fue negativo.

Los pacientes tuvieron una rápida evolución clínica, mejorando todos en el plazo de una semana. Los valores hematológicos se normalizaron antes de 3 semanas.

Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Carl Smith: Infectious lymphocytosis. Am. J. Dis. Child. 62: 231, 1941.
- <sup>2</sup> Scalet H. y cols.: Acute Infectious Lymphocytosis. Am. J. Dis. Child. 88: 15, 1954.
- <sup>3</sup> Horwitz M., Gordon T.: Acute Infectious Lymphocytosis. Study of an New Engl. J. Med. 279: 399, 1968.
- <sup>4</sup> Howard J.: Linfocitosis aguda infecciosa con lesiones de eritema multiforme. Rev. Child. Ped. 566, Dici. 1961.

- <sup>5</sup> *Ryder R.J.W.*: Acute infectious lymphocytosis. *Am. J. Dis. Child.* 110: 299, 1965.
- <sup>6</sup> *Mandai B.K., Stokes K.J.*: Acute infectious lymphocytosis and enterovirus. *Lancet* 2: 1392, 1973.
- <sup>7</sup> *Nkrumah F., Addy P.*: Acute infectious lymphocytosis. *Lancet* 1: 1257, 1973.
- <sup>8</sup> *Collier A. y cols.*: Generalized type 5 adenovirus infection associated with the pertussis syndrome. *J. Pediat.* 69: 1073, 1966.
- <sup>9</sup> *Olson L. y cols.*: Acute infectious lymphocytosis presenting a pertussislike illness: its association with adenovirus 12. *Lancet*. 1: 200, 1964.
- <sup>10</sup> *Dadash-Zaeh y cols.*: T. and null cell proliferation in a patient with acute infectious lymphocytosis. *J. Pediat.* 88: 520, 1976.
- <sup>11</sup> *Purnam S. y cols.*: Infectious lymphocytosis long term follow up of an epidemic. *Pediatrics* 41: 588, 1968.