



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico para sus graduados en provincia**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

I RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

- a. Anamnesis : Enferma de 44 años de edad, que desde un año antes del ingreso estaba en tratamiento corticoidal por un cuadro de prurito generalizado. Desde un mes antes acusaba edema de extremidades inferiores, superiores y cara, astenia, sudoración nocturna profusa con sensación febril. Desde 2 semanas antes del ingreso, dolor costal derecho con aparición de vesículas.

Diez meses antes había aparecido una masa blanda en la región cervical postero lateral derecha que se había ido reduciendo de tamaño, indolora.

Antecedentes mórbidos: Colecistectomía 1957. Herniorrafía umbilical 1966. Amigdalectomía 1957. Otitis crónica supurada hasta 1963. Pleuresía 1939. Hace 8 meses fenil hidantoina 1 c/8 hrs. por 60 días a raíz de un cuadro epiléptico, aparentemente un grand-mal.

- b. Examen físico : Los hechos más relevantes eran: edema facial, piel seca, gruesa, con edema duro generalizado, descamativa, con lesiones de grataje. En fosa lumbar derecha y en faja hacia la base del hemitorax derecho e hipocondrio derecho había gran cantidad de vesículas y costras que dieron paso, a las dos semanas, a una gran úlcera de 40 cms. de largo por 10 de ancho. En el resto de la piel, también numerosas vesículas que después dieron paso a costras umbilicadas. Cicatrices de L.M.S.U. - L.T y L.M.I.U.

Ganglios: adenopatías de más o menos 2 cm. en cadena cervical post. izquierda y 3 adenopatías de más o menos 1,5cm. en cadena cervical postero lateral derecha. Todas firmes, libres, indoloras.

En ambas axilas también había adenopatías de igual diámetro.

El hígado se percutía en 7° e.i.d. y se palpaba a 4,5 cms, algo aumentado de consistencia. El bazo se percucía algo fuera de sus límites habituales, pero no lo -gró palparse.

En las extremidades edema y lesiones de la piel como las descritas.

En la evolución del examen físico destacó desaparición de las adenopatías y hacia un mes antes del fallecimiento aparecieron escaras en talones, rodillas y sacro. Esta última, hasta la zona ósea sacro-iliaca.

Además 1 1/2 meses antes de fallecer, hubo rebrote de vesículas y dolor en pabellón auditivo izquierdo y hemiparesia facial izquierda de tipo periférico que fué regresando y por la misma época apareció un síndrome de delirio y alucinaciones que duró 7 días y regresó.

La paciente fué emaciándose, presentando fiebre sin síndrome febril por períodos de 10 a 12 días de duración y lapsos afebriles de hasta 7 días. Fondo de ojo y tacto rectal: normales.

c. Exámenes de laboratorio: Uremia y glicemia comenzaron normales y hacia fines de Marzo quedaron en 0,90 la Uremia y 1,37 gr% la glicemia. Los exámenes de orina mostraron en general entre indicios de albúmina y 3,27 grs% en 24 horas, placas de pus escasos, cilindros granulados e hialinos en regular cantidad; germen regular cantidad. Transaminasas S.G.O.T. y S.C.P.T. normales. Colesterol 264 y 300 mg%, bilirrubinemia normal, células de Lupus (3) (-). BCP 20%, Protrombina 40%. Van de Kamer 3,74 gr. en 24 horas. LCR normal. Cultivo LCR (-).

Na - K - Cl - Ca normal. Fosfatasas alcalinas 4,9 U.B. al ingreso y 15,7 U.B. al 29-III-71. Urocultivo: Scherichia coli.

No se pudo practicar biopsia hepática, renal ni mielograma por lesiones supuradas extensas de la piel.

Biopsia Ganglio Cervical posterior: 53,346

19-I-71. Arquitectura ganglionar linfática perdida uniformemente, con acentuada proliferación de células reticulares plasmáticas y redondas pequeñas e infiltración de granulocitos. No se reconocen células gigantes de Stenberg.

Conclusión: la lesión puede corresponder a un linfogranuloma de Hodgkin o a la consecutiva a derivados de la hidantoína.

Biopsia Ganglio Cervical lateral: 53.628

1-III-71 Ganglio linfático con arquitectura parcialmente alterada por presencia de abundantes células de tipo reticular, en partes irregulares, que se encuentran tanto en corteza como en médula; no forman áreas de claro aspecto tumoral y ocupan aparentemente los senos linfáticos rellenándolos. Hay además, eosinofilos y escasas plasmacélulas. No se observan células gigantes de Stenberg.

En un extremo hay 2 zonas necróticas recientes. No parece posible asegurar la existencia, en forma segura, de un linfoma como tampoco en caso negativo, de algún tipo de reacción ganglionar específica o inespecífica.

## Electroforesis de proteínas :

Fecha	Total	Albúmina	Alfa I	Alfa II	Beta	Gamma
22-I-71	51	56,7%	2,4	18,1	12	10,8
9-II-71	47	40,4%	5.1	16,9	13,2	24,4
2-IV-71	51	35,3%	7	21,1	18,3	18,3

---

 Hemogramas

	14 - I - 71	9 - II - 71	29 - III-71
Eritrocitos	5.000.000	4.500.000	3.200.000
Leucocitos	11.600	12.200	10.200
Hb	14	13,5	8
Reticulocitos	1,7	2,5	9,4
Plaquetas	575.000	N	leve aumento
VHS	20/55	20/42	40/75
Bas	0	0	0
Eos	0	1	0
Bacilif.	3	2	3
Segment.	76	67	87
Linfocitos	15	24	4
Monocitos	6	6	6
Eritrocitos	-	-	++
Células plasmáticas		3%	

---

Inmunolectroforesis : Normal

## II COMENTARIO DIAGNOSTICO

El cuadro que nos preocupa, un Síndrome febril prolongado con lesiones de piel y de adenopatías que van y vienen complicado todo ello por un Síndrome Nefrótico y un Herpes Zoster Generalizado, constituye un verdadero puzzle diagnóstico.

El Síndrome Febril Prolongado conforma en nuestro medio un 0,41 % y con el agregado de Adenopatías, el 5 %. Sus etiologías son múltiples y no los voy a cansar

enumerándoselas. Sin embargo, el cuadro de Fiebre Prolongada con anhidrosis, con períodos afebriles de 7 a 10 días de duración, con lesiones difusas de la piel, obedece a pocas patologías. Es así como se cuentan entre ellas cuadros tumorales como el Linfoma; algunas Mesenquimopatías como el Lupus, la Esclerodermia y muy raramente la Artritis Reumatoidea; y patologías infecciosas como la Brucelosis, la Micosis, la Mononucleosis, la Toxoplasmosis.

Muy poco ayudará este ejercicio diagnóstico si no se reflexiona acerca de un hallazgo raro como es el de Adenopatías que van y vienen. Aquí si que el abanico diagnóstico empieza a cerrarse para dar paso a muy pocas posibilidades. Entre ellas se cuentan la Sarcoidosis, la reacción a derivados de la Difenilhidantoina, la Toxoplasmosis, todas las Mesenquimopatías, muy raramente el Hodgkin, aún más raramente el Linfosarcoma, y excepcionalmente la Leucemia Crónica.

Ahora, si a esta fiebre de tipo Pel Ebstein conjugada con adenopatías tan especiales se agrega el compromiso epidérmico tan intenso con anhidrosis, hiperqueratosis, keratolisis, prurito y esclerodactilia, los diagnósticos planteables se reducen notoriamente y sólo quedarían por discutir unos pocos.

La pregunta es; Cuál es el cuadro que se expresa por todas las características enunciadas ?

La respuesta intentaré darla comentando las afecciones que de una u otra manera se ligan al Síndrome descrito.

Un proceso infeccioso, especialmente Tuberculoso, micótico o parasitario, es la primera posibilidad para discutir. Sin embargo, la ausencia de lesiones granulomatosas en los especímenes de biopsia, el gran compromiso cutáneo y la falta de importante compromiso pulmonar permiten descartar la T.B.C. y las Micosis como eventualidades diagnósticas. La Toxoplasmosis causante de un 2% de Síndrome Febriles

Prolongados en nuestro medio, y a pesar de sus variadas manifestaciones clínicas, no me parece planteable. Le sobran demasiadas cosas y le faltan otras tantas.

La hiperplasia ganglionar linforeticular puede a parecer en numerosas afecciones y su exacta significación constituye un problema tanto para el clínico como para el patólogo. En la llamada Hiperplasia Ganglionar Reactiva han entrado múltiples enfermedades. De hecho, las Mesenquimopatías, los linfomas, la toxoplasmosis, la leucemia mieloide crónica y reacciones a drogas han tenido en grandes series de biopsias ganglionares, este apellido en algún momento, dependiendo del lugar desde donde se tomó la muestra ganglionar y el tiempo de evolución de ella.

De las entidades nombradas, discutire algunas características que es preciso señalar dentro del conjunto de abigarrados hallazgos del presente caso.

La evolución y los síndromes asociados que constituían la enfermedad de esta mujer son atípicos para un linfoma maligno. Sin embargo, esta es una afección que puede manifestarse de un modo en extremo variable. Y, hasta donde lo demuestra la extensa literatura al respecto, es una de las pocas enfermedades neoplásicas que llena en un mismo paciente la asociación de un síndrome epidérmico, de un cuadro febril prolongado, de ganglios en vaivén, de síndrome nefrótico y de un herpes zoster generalizado.

De entre las mesenquimopatías, sólo la Esclerodermia pero sin herpes.

El Síndrome Nefrótico asociado al linfoma, en auscencia de amiloidosis, es más común que lo que habitualmente se cree y su mecanismo de producción no ha sido suficientemente aclarado. La misma relación existente entre linfoma y síndrome nefrótico se repite con mayor frecuencia entre linfoma y herpes zoster y sobre todo entre linfoma y herpes zoster generalizado. En 1969 el linfoma en relación al herpes se elevaba a 7,9%. Los diferentes autores señalan

que el herpes zoster se generaliza más frecuentemente en aquellos linfomas en los que se ha usado terapia esteroi-  
dal y en los asociados a hipogamaglobulinemia. En el caso que se discute, se usó corticoides por casi 9 meses y tenía sus gamaglobulinas reducidas en 50%. Esta misma asociación pudo ser la causante de la complicación más rara de un herpes zoster como es el compromiso del ganglio geniculado con parálisis periférica del VII par y herpes del pabellón auricular ipsilateral. Es el llamado Síndrome de Ramsay Hunt, rarísimo como entidad clínica.

#### Signos morfológicos de disproteïnemia:

Renales, células reticulares hepáticas alveolares e inters  
ticio pulmonar.

Trombosis con compromiso pulmonar y de ganglios linfáticos del mediastino.

Células de inclusión citomegálica en el páncreas (¿ Herpes zoster ? ).

Enflaquecimiento.

### II DIAGNOSTICO ANATOMO CLINICO

Síndrome linforetículo plasmocitario, enferm. de cadena pe  
sada ? ( Enf. de Franklin ).

Herpes Zoster generalizado.

### III COMENTARIO FINAL

Dr. Vazquez : Los hallazgos histopatológicos configuran un cuadro abigarrado cuyos elementos no per  
miten establecer un diagnóstico anatómico preciso. Pero exis  
ten diversos hechos que relacionados con las manifestaciones clínicas permiten a nuestro juicio plantear un diagnóstico anátomo clínico.

Aparece evidente que la paciente era portadora de un proceso proliferativo crónico con compromiso de múltiples órganos, polimorfo y a base de elementos linfoplasmocitarios y reticulares atípicos. Esto mismo fué evidente en vida de la paciente, en las biopsias ganglionares realizadas y en el estudio citológico de un ganglio, en el cual, si bien se observaba una proliferación de células reticulares atípicas y con ciertas características tumorales, su cantidad no era suficiente como para sentar el diagnóstico de Linfoma Reticular.

El aspecto de este proceso proliferativo e infiltrativo linfoplasmoreticular a que cuadro o entidad nos orienta ?

Si unimos el cuadro clínico caracterizado por síndrome febril intermitente, compromiso del estado general y nutritivo, adenopatías múltiples y oscilantes en su tamaño a la histopatología se nos viene a la mente el Linfoma y particularmente el Hodgkin. Pero el carácter del proceso proliferativo, su aspecto polimorfo, la ausencia de células de Stenberg, descartan cualquier linfoma sea linfosarcoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma Folliculae Gigante; en este mismo sentido no encontramos elementos que sustenten el diagnóstico de Micosis Fungoides.

Si consideramos ahora que esta enferma presentaba evidencias histopatológicas e histoquímicas de una disproteinemia basado en el interior de muchas de las células que formaban el infiltrado, dentro de los vasos sanguíneos, en la pared de estos o en el intersticio de órganos, debemos analizar otros procesos proliferativos de la línea linfática plasmocitaria o reticular capaces de darlo; entre estos el Mieloma Múltiple, que podemos descartarlo desde el punto de vista clínico por razones obvias y también histopatológico ya que en este caso el proceso proliferativo no era sólo plasmocitario sino que también abarcaba líneas, células como el linfocito y células reticulares; además no observa compromiso óseo hecho frecuente en el Mieloma Múltiple y no había alteraciones Electrofiréticas como la observada en esa enfermedad.

La Macroglobulinemia de Waldenstrom, otro proceso proliferativo con alteraciones proteicas, no puede plantearse desde el punto de vista clinico ya que no es una afección que presente síndrome febril como esta paciente y que faltan elementos propios como el síndrome anémico importante, sedimentación elevada, síndrome hemorragiparo y gamopatia monoclonal. Además en la Macroglobulinemia de Waldstrom el proceso proliferativo, si bien es similar a este, se orienta especialmente a la serie linfocitaria y plasmocitaria.

Otra posibilidad que debemos considerar linfoplasmoreticular con evidencias de disproteïnemia es la enfermedad de Franklin o enfermedad por cadena pesada. Esta afección se caracteriza por presentarse en pacientes sobre cuarenta años especialmente hombres, síndrome febril crónico, adenopatias, hepato y esplenomegalia. Puede haber anemia generalmente leve, leucopenia y trombopenia, la sedimentación se modifica poco y en la Electroforesis hay evidencias de una proteina anómala en forma de peak alto, angosto en posición Beta o gama y similar al observar en Mieloma o Macroglobulinemia; la proteina anómala no está constituida por una inmunoglobulina sea A-C-D o E como Mieloma o M., como la Macroglobulinemia, sino que por una fracción de Inmunoglobulina, la cadena pesada, de lo cual deriva su nombre. Esta proteina por su bajo peso molecular ( 50 a 55.000 ) se elimina por la orina donde puede ser detectada. El curso de la enfermedad puede ser de pocos meses, siendo la complicación final habitualmente una infección bacteriana favorecida por una disminución de las inmunoglobulinas normales, hecho constante en esta afección.

Si analizamos esta breve descripción de esta enfermedad, vemos que el cuadro clinico es perfectamente compatible lo que justifica que este diagnóstico se haya planteado en vida de la paciente; destaca si la ausencia de esplenomegalia palpable en nuestro caso, la complicación herpética y el extenso compromiso de la piel. El problema viene si analizamos las alteraciones proteicas que produce

esta enfermedad y que presentó la paciente. En nuestro caso, consistió en hipoproteïnemia total, hipoalbuminemia, hiperalfa dos globulinemia e hipogama, sin evidencia de una proteína anómala o banda de tipo monoclonal como es habitual de observarse en esta afección, en posición Beta o Gama.

De los ocho casos publicados, sólo en uno la Electroforesis no reveló banda monoclonal sino que un trazado electroforético enteramente similar al de nuestra paciente, pero en este caso la Inmuno Electroforesis reveló la presencia de proteína anómala que analizada se comprobó era cadena pesada.

En nuestro caso la Inmuno-electroforesis, gentilmente realizada en el Hospital San Juan de Dios no reveló proteína anómala; sólo podemos señalar que una determina - ción no es suficiente como para descartar el diagnóstico y que habría sido necesario repetirla usando otros antisue - ros totales o antisueros específicos contra cadena pesada lo que no se alcanzó a practicar.

Las características histiopatológicas de los ca - sos publicados son totalmente comparables a nuestro caso, destacando siempre la proliferación linfoplasmoreticular en diversos órganos con algunos elementos inmaduros.

En resumen creemos que si bien podemos descartar el Linfosarcoma, Hodgkin y Gamopatías Mononucleares como Mieloma y Macroglobulinemia, no podemos afirmar con certe - za que se tratara de una enfermedad de Franklin, con lo cual concuerdan los hechos clínicos e histopatológicos fal - tando la demostración de la proteína anormal o fracción de cadena pesada, hecho que es el que en definitiva le da el sello a la enfermedad.

En relación al planteamiento clínico sobre una posible mesenquimopatía, creemos que el estudio histopato - lógico no encuentra fundamentos para apoyar cualquiera de las afecciones que pertenecen al grupo de las afecciones

del Mesenquima. Debemos comentar además otros hechos: Se demostró en Anatomía Patológica la existencia de una torulosis, afección producida por un hongo, el *cripto cocus neoformans* o *tirula histolítica*. Su frecuencia es escasa pudiendo manifestarse de entrada como un síndrome meníngeo o complicación en un tercio de los casos a linfoma. La puerta de entrada es por el pulmón, de donde puede diseminarse comprometiendo fundamentalmente meninges y cerebro y además riñón, piel y huesos entre los más frecuentes. Es de difícil diagnóstico salvo cuando se aísla de cultivos en medios especiales de Líquido Céfalorraquídeo. Su curso es progresivo si no es tratada.

En nuestro caso se encontró en el pulmón, ignoramos si comprometió meninges y cerebro ya que no hubo estudios histopatológicos de estos; pero tenemos la sospecha que pudo haberlo hecho, ya que la paciente presentó un mes antes de su muerte signos meníngeos aunque con Líquido Céfalorraquídeo sin pleiocitosis (Albúmina no se detectó). Hay que considerar además si esta infección pudo haber jugado rol en la muerte de la paciente.

La presencia de infartos esplénicos, trombosis de la vena renal y cava recientes, puede estar relacionada con la extensión del proceso proliferativo celular a la pared de vasos sanguíneos especialmente venas.

La existencia de inclusiones intracitoplasmáticas del tipo herpes, está relacionado con el herpes generalizado presentado por la paciente desde el comienzo de su enfermedad. Sabemos además que el herpes complica a un número importante de linfomas de ahí que este haya sido el diagnóstico más apoyado en vida, de la enfermedad de Franklin, publicados no hemos encontrado esta complicación.