

HISTORIA CLINICA

DE UN CASO DE "MONONUCLEOSIS INFECCIOSA" QUE
DETERMINO LA FALSA POSITIVIDAD DE LAS REACCIO-
NES SEROLOGICAS DE WASSERMANN Y KAHN.

Por el Dr. VENANCIO RUEDA A.

Bogotá, noviembre 16 de 1942.

Enfermo, Sr. C. S.

ANTECEDENTES

En el mes de junio de 1942 presentó una afección febril aguda, cuyos síntomas en los primeros días no fueron claros: hubo gran cefalea, temperatura elevada, malestar general, vómitos.

Los exámenes de la orina pusieron de manifiesto la presencia de albúmina en regular cantidad, glóbulos rojos, cilindros granulosos, en resumen, la existencia de una glomerulo-nefritis que, como no cediera al tratamiento habitual, fue considerada como sintomática de otra afección general.

Días más tarde se pudo comprobar que se trataba de un tifo exantemático y las aglutinaciones con el B. *Proteus OX19* llegaron en los últimos días de la enfermedad a un título de 1.2560.

El tratamiento llevado a cabo por su médico de cabecera, el suscrito y otro colega que fue llamado en junta por la familia del paciente, consistió en medicación sintomática y en aplicaciones de suero de convaleciente, suministrado por este último colega.

El enfermo salió del Hospital de San José el día 10 de julio completamente restablecido y partió para Medellín el mismo día, en donde permaneció por espacio de 10 días.

Regresó luego a Bogotá y a sus labores en uno de los Bancos de esta ciudad, en completo estado de salud.

ENFERMEDAD ACTUAL

El día 20 de septiembre, después de algunos días de malestar general vago, presentó alteraciones consistentes en ligera elevación tér-

mica, dolor de garganta, ulceraciones faríngeas con ligera disfagia, adenopatía cervical y una erupción morbiliforme, que comenzó por la región abdominal y fue extendiéndose luego a todo el cuerpo.

Al iniciarse la erupción eritematosa el paciente acudió a donde el mismo colega con quien habíamos tratado su anterior tifo exantemático y éste, en vista del cuadro clínico, supuso que se trataba de manifestaciones séricas, ocasionadas por el suero de convaleciente aplicado tres meses antes; pero como dos días después el paciente volvió a su consulta y presentaba ya una erupción generalizada; como existía adenitis generalizada y presentaba ligeras ulceraciones faríngeas, el mencionado colega conceptuó que se trataba de manifestaciones sífilíticas del período secundario. Hizo practicar reacciones serológicas de Wassermann y Kahn, cuyo resultado fue intensamente positivo.

Inició entonces el tratamiento por Mafarside, cuya primera inyección determinó intenso malestar, fiebre más elevada, pero al cabo de 48 horas el exantema había desaparecido por completo y el enfermo no experimentaba ya malestar ninguno. No obstante, se continuó el tratamiento con el Mafarside y una semana después se practicó nuevamente la reacción de Wassermann, cuyo resultado, como en la ocasión anterior, fue intensamente positivo.

En estas condiciones tuve oportunidad de ver al paciente, quien aseguraba que todas sus reacciones serológicas anteriores habían sido francamente negativas y negaba todo antecedente de posible contaminación, atribuyendo la infección que sufría a las inyecciones de suero humano que le habían sido aplicadas durante el tifo sufrido pocos meses antes.

En todo caso, se había visto obligado a aplazar su matrimonio, fijado para fecha próxima y se hallaba en un estado de intensa depresión moral.

El examen clínico en este momento no revelaba nada especial; el exantema había desaparecido hacía ya 15 días; la adenitis igualmente había pasado ya la faringe mostraba su aspecto normal.

ESTUDIO CLINICO

El estudio de las manifestaciones presentadas por el enfermo, que revestían un carácter agudo, la existencia de fiebre, la duración relativamente corta de ellas, la desaparición casi inmediata del exantema con la aplicación de una sola inyección arsenical, la existencia simultánea de angina y además la tenacidad con que el enfermo negaba to-

do antecedente específico, así como la escasa probabilidad de que los sueros aplicados hubieran determinado un brote agudo tan intenso, solamente posible si se hubieran empleado sueros provenientes de sífilíticos en pleno período secundario, nos indujeron a investigar qué otras enfermedades habrían podido determinar semejante cuadro clínico y a producir la positividad de las reacciones serológicas de Wassermann y Kahn.

Pasando en revista todas las entidades que se considera que pueden ser capaces de producir las "falsas positividades" de las reacciones serológicas, hallamos una que, en nuestro concepto, cuadraba bastante bien con los síntomas presentados por nuestro enfermo. Esta entidad era la Mononucleosis Infecciosa, también llamada Angina de Monocitos, Angina de Células Linfoides, Fiebre glandular de Pfeiffer, etc.

Entre las muchas descripciones clínicas que de ella se han dado, dos son principalmente interesantes: la de Schultz, publicada en el tratado de Clínica Moderna de Klemperer y la de Cardini y Beretervide, publicada en la obra de Terapéutica Clínica de estos autores, que está publicándose en estos momentos.

"Enfermedad infecciosa aguda o subaguda, de evolución benigna, de agente patógeno desconocido, (1), que se presenta en forma epidémica o esporádica. Ataca a los individuos menores de 40 años y de preferencia a los niños.

Sus síntomas son los siguientes: existe a veces un período prodrómico caracterizado por malestar general, decaimiento, cefalea, dolores abdominales difusos.

En período de estado los síntomas se acentúan, agregándose dolor de garganta, escalofríos, fiebre y sudores. Se encuentran ulceraciones de la boca y de la faringe, infartos ganglionares cervicales, axilares e inguinales, discreta esplenomegalia y manifestaciones eruptivas de tipo morbiliforme.

Los mismos autores consideran que existen tres formas clínicas bien definidas:

- a) Una forma glandular, que afecta casi siempre a los niños y se caracteriza por el desarrollo de infartos ganglionares;
- b) Una forma anginosa, que afecta a sujetos jóvenes o adultos, caracterizada por el predominio de las lesiones faríngeas, eritematosas, ulcerosas o pseudo-membranosas;
- c) Un tipo febril, que afecta casi siempre a los adultos y se caracteriza

por el predominio del estado infeccioso, por lo general prolongado.

Pero no son estas las únicas formas de la enfermedad y, como lo hace notar Glanzmann, quien estudió una epidemia en Berna, ella puede presentar los más variados aspectos: "la enfermedad, dice, puede envolverse en el manto amarillo-limón de la ictericia y simular, por la hematuria, una nefritis escarlatinosa; aparentando una apendicitis, puede poner al enfermo bajo el bisturí del cirujano; otras veces se viste con las galas de otras enfermedades menos graves, como la tos ferina, la parotiditis, la rubeola etc."

A la vez, los autores americanos S. J. Werlin, Dolgopol y Sterna, del Williar Parker Hospital, hacen un relato de los errores de diagnóstico en algunos casos de mononucleosis infecciosa, en los años de 1937 a 1939. Según ellos, tales diagnósticos fueron: difteria o sospecha de difteria, parotiditis epidémica, tonsilitis folicular, faringitis estreptocócica, sinusitis aguda. En los casos diagnosticados como difteria, se aplicó suero en varios, sin esperar los resultados de los exámenes de laboratorio, ya que los síntomas eran bastante claros; en muchos enfermos se hicieron cultivos y aun se llegaron a aislar bacilos, pero las pruebas de toxicidad demostraron que se trataba de bacilos pseudo-diféricos. Estas pruebas y la ninguna respuesta de los enfermos al suero permitieron el diagnóstico correcto.

Por otra parte, Thelander y Shaw, de la Universidad de California, relatan casos de esta enfermedad en que se presentaron manifestaciones nerviosas, especialmente síntomas cerebrales; hacen notar que el dolor de cabeza es constante en esta afección, pero agregan que pueden hallarse también signos de encefalitis, tales como dificultad en la palabra, pereza o pesantez, un poco de confusión mental y a veces ptosis y agregan que muchas de las formas oscuras de encefalitis pueden reconocer como causa la mononucleosis.

El líquido cefalo-raquídeo suele presentar también alteraciones marcadas aun en los casos en que no se aprecian síntomas de orden nervioso; esas alteraciones son: aumento de la pleocitosis, que puede llegar a 25 y hasta 300 células, positividad de las reacciones de las globulinas y aumento en la cantidad de albúmina.

Finalmente, Robert Kauffmann (Lenox Hills Hospital de Nueva York), relata 3 casos entre 64 enfermos de mononucleosis, en los cuales la reacción de Wasserman fue positiva, teniendo estos pacientes reacciones negativas antes de sufrir el ataque de mononucleosis. Hace la

sugestión de que tales reacciones positivas pueden servir para ayudar al diagnóstico en las mononucleosis que puede comprobarse, además, con la reacción de Paul y Bunnell y con el examen de la sangre.

Pero agrega que en caso de que una reacción de Wassermann sea sospechosa de ser "falsamente positiva", el paciente no debe tratarse para sífilis hasta que no haya transcurrido un tiempo suficiente (alrededor de 12 semanas), para que las reacciones serológicas hayan podido volver a la negatividad.

Y dice el mismo autor que en tales casos, aun cuando la reacción de aglutinación con glóbulos de cordero (R. de Paul-Bunnell) sea negativa, el paciente *puede sufrir de mononucleosis*.

En nuestro enfermo el cuadro clínico era bastante típico y la positividad de sus reacciones serológicas podía explicarse muy bien por la existencia de una mononucleosis infecciosa, pero era preciso completar el estudio con las pruebas de laboratorio y así lo hicimos, aun cuando habían transcurrido ya 15 días desde el final de su enfermedad, aparte de que el enfermo había sido intensamente tratado por arsenicales.

EXAMENES DE LABORATORIO

Practicamos una numeración de glóbulos blancos, un hemograma y la Reacción de Paul-Bunnell.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Glóbulos blancos: 5.290 por mm. cub.

HEMOGRAMA:

	PORCENTAJES	TOTALES
Mielocitos	0%	0
F. Juveniles	0%	0
F. en cayado	2%	105.80
F. Segmentadas	40%	2116
Eosinófilos	1%	52.90
Basófilos	0%	0
Linfocitos	51%	2697.90
Monocitos	6%	317.40
	TOTAL	5290.00

Este hemograma fue practicado en 1000 glóbulos.

En resumen, los leucocitos no se encuentran aumentados en to-

tal; las formas granulosas existen en una proporción de 43%, mientras que los monocitos alcanzan un 57%. En los totales se aprecia mejor la variación de la fórmula así:

Polinucleares:	2.274.70
Mononucleares:	3.015.30

Reacción de Paul-Bunnell.

Practicamos esta reacción según las técnicas indicadas por Kolmer y por Gradwhole, hallando más satisfactoria esta última por ser fáciles de apreciar los resultados.

Estos fueron los siguientes:

TUBOS	DILUCION	RESULTADO
1	0	+++
2	1/2	+++
3	1/4	+++
4	1/8	+++
5	1/16	+++
6	1/32	++
7	1/64	++
8	1/128	+
9	1/256	-
10	1/512	-
11	Control	-

En resumen, hallamos una reacción positiva intensa en los tubos 1 a 5, de mediana intensidad en el tubo 6 y en el 7 y débil en tubo 8. Es negativa en los tubos 9 y 10.

Comparativamente efectuamos reacciones similares con sueros normales, hallando que éstos dan aglutinación con los glóbulos de cordero, pero solamente en los primeros tubos (generalmente en el primero y en el segundo), pero siempre menos intensa que el suero de este enfermo; en ninguno de esos casos se obtuvo la aglutinación en masa, con formación de un solo coágulo, como sí pasa en los cinco primeros tubos de nuestro enfermo; en los demás no existía aglutinación.

REACCIONES DE WASSERMANN Y KAHN

Se practicaron simultáneamente las reacciones de Wassermann y Kahn, hallándolas intensamente positivas (++++).

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO

Hemos creído poder interpretar así los resultados de estos exámenes.

I.—*Glóbulos blancos*. Su número no está aumentado (5290) pero tampoco se podía esperar que lo estuvieran, puesto que han transcurrido más de quince días desde el fin de su afección. Este dato no tiene, pues, mayor valor, pero tampoco tiene interés especial, ya que el aumento del número de leucocitos existe en algunos casos, pero no en todos y cuando existe es solamente durante el período agudo de la enfermedad.

II.—*Hemograma*. El dato suministrado por el hemograma en cambio es muy importante y es el que tiene mayor valor para el diagnóstico. Claramente se aprecia en él una inversión de la fórmula hemática, con disminución de los polinucleares (43%), en tanto que las formas mononucleares alcanza un 57%. Por otra parte, entre los linfocitos existe un apreciable número de elementos difíciles de clasificar por su gran tamaño, que bien pueden catalogarse entre los llamados mono-linfocitos; algunos muestran ciertos caracteres de los indicados por Schultz: "Protoplasma azul claro estrecho o ancho con una zona clara alrededor del núcleo"; hemos hallado también formas linfocitarias provistas de gránulos azurófilos. Entre los monocitos, la mayor parte poseen núcleos bilobulados y trilobulados "como si estuvieran en un período de división amitótica", según la expresión del mismo Schultz.

En resumen, el hemograma es muy característico, no hallando por otra parte, alteración en el número (5.280.000) de los glóbulos rojos, ni tampoco modificaciones de estos elementos. Este dato se considera como el de mayor valor para el diagnóstico, según lo indican los autores, *aun cuando la reacción de Paul-Bunnell haya sido negativa*.

El estudio anterior nos ha inducido a establecer en el enfermo el diagnóstico retrospectivo de mononucleosis infecciosa y a atribuir a ella la positividad de las reacciones serológicas de Wassermann y Kahn.

En consecuencia, hemos aconsejado al paciente suspender todo tratamiento antisifilítico por espacio de quince semanas, pero hemos decidido practicar cada dos semanas las reacciones serológicas y las pruebas de laboratorio para la mononucleosis. Podemos indicar los

resultados del primer estudio llevado a cabo, quince días después del primero, ya mencionado anteriormente:

Glóbulos rojos: 5.170.000 por mm. cub.
 Glóbulos blancos: 7.280 por mm. cub.

HEMOGRAMA:

Mielocitos	0
F. Juveniles	0
F. en cayado	2½
F. segmentadas	40½
Eosinófilos	½
Basófilos	0
Linfócitos	48½
Monocitos	8
	100

Reacción de Paul-Bunnell.—Se mantiene en las mismas condiciones de la practicada anteriormente (hasta la dilución 1/128 es positiva).

Reacciones de Wassermann y Kahn. En estas reacciones hallamos un cambio muy favorable e importante: en tanto que la R. de Wassermann se mantiene aún positiva intensa, pero parece comenzar a mostrar un ligero principio de hemolisis, la R. de Kahn *ha dejado de ser positiva* y sólo muestra una ligerísima floculación en el tercer tubo. La diferencia de esta reacción con la anterior es muy neta, ya que la primera, practicada hace 15 días era de las más intensas que pueden hallarse.

Debe agregarse que todo tratamiento ha sido suspendido y por lo tanto no puede atribuirse a él la negatividad de esta reacción.

En cuanto a los demás exámenes: numeración de leucócitos, hemograma, etc., no se aprecian cambios importantes y antes bien se sostienen iguales a los hallados en el primer estudio. Llama la atención especialmente la constancia del hemograma.

Por el hecho de que la reacción de Kahn haya vuelto a ser negativa nos parece el más seguro indicio de que el diagnóstico es exacto y esperamos como última comprobación de tal exactitud que el Wassermann vuelva igualmente a ser negativo, una vez que haya transcurrido el tiempo necesario, pues hasta el momento solamente han pasado seis semanas del final de su enfermedad.

Desde luego, me propongo observar cuidadosamente y por el mayor tiempo posible a este enfermo y enviar a la H. Academia comunicaciones adicionales relativas a las observaciones que me sea dado practicar.

Bogotá, noviembre 16 de 1942.

VENANCIO RUEDA G.

BIBLIOGRAFIA

- SCHULTZ.—Angina de células linfoides. Tratado Completo de Clínica Moderna. J. Kiemperer. Tercera Ed. 1938.
- BOWCOCK H.—Infectious Mononucleosis. Mitosis leukoblasts in peripheral Blood. Am. J. M. Ss. 198—284. 1939.
- KAUFFMANN R.—False positive Serologic reactions for Syphilis in Infectious Mononucleosis. Journ. of. Laborat. and Clinical Med. 1439. Jun. 1941.
- PANGARO J. A.—Mononucleosis infecciosa. Terapéutica Clínica. Cardini y Berterde. Primera Ed. 1942. Pág. 164. Tomo II. Parte II.
- THELANDER H. E. Y SHAW B.—Infectious Mononucleosis: Cerebral Complications. Year Book of General Medicine. 1941. Pág. 416.
- R. LANDES J. P. REICH.—Central Nervous System Manifestations of Infectious Mononucleosis. Year Book of General Medicine. 1941. Pág. 418.
- S. WERLIN DOIGOPOL, MORRIS.—Infectious Mononucleosis: diagnostic problem. Year Book of. G. Med. 1941. Pág. 421.
- O. NAEGELI.—Tratado de Hematología Clínica. 5ª Ed. 1934.
- GRADWOHL.—Clinical Laboratory methods and diagnosis. 2ª Ed. 1938.