

## BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, MARINA, ROMEO y PÉREZ GÓMEZ.—Rev. Clin. Esp., 37, 9, 19 0.
2. JIMÉNEZ DÍAZ.—Lecciones de clínica médica, t. IV, reimpreso 1950.
3. LIGTH, CRACAS, OLCOTT, a. FREY.—J. Nutrit., 24, 427, 1942.
4. DAPT, ASHBURN a. SEBRELL.—Science, 96, 320, 1942.
5. NIELSEN a. ELVEHJEM.—J. Biol. Chem., 145, 713, 1942.
6. NIELSEN, SHULL a. PETERSON.—J. Nutrit., 24, 523, 1942.
7. LINDLEY a. CUNHA.—J. Nutrit., 32, 47, 1946.
8. BENESCH.—Lancet, 1, 718, 1945.
9. MOORE, EVENSON, LUCKEY, MCCOY, ELVEHJEM a. HART.—J. Biol. Chem., 165, 437, 1946.
10. KREHL, TORRET, HUERGA a. ELVENHJEM.—Arch. Biochem., 11, 363, 1946.

## SUMMARY

The effect of sulfaguanidine and streptomycin on growth in rats is studied, through its modifying effects on the intestinal flora which forms and destroys vitamins.

## ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte bei Ratten die Wachstumswirkung des Sulfoguanidins und Streptomycins, indem man die Modifikationen der Darmflora mit Neubildung oder Zerstörung der Vitamine beobachtete.

## RÉSUMÉ

On étudie l'effet produit sur la croissance des rats de la sulfoguanidine et streptomycine à travers des modifications dans la flore intestinale formatrice-destructrice de vitamines.

ANTICUERPOS FRENTE AL SUERO DE CONEJO EN LOS ENFERMOS DE ESCLE-  
ROSIS EN PLACAS

(¿Un nuevo aspecto de la patogénesis de la enfermedad?)

C. JIMÉNEZ DÍAZ, E. ARJONA y J. M. SEGOVIA.

Instituto de Investigaciones Médicas y Clínica Médica  
de la Facultad de Madrid.

Hemos tenido ocasión recientemente de hacer una observación casual en una enferma de esclerosis en placas que posteriormente nos ha llevado a continuar este estudio en otros sujetos con la misma afección.

En una enferma que teníamos en nuestro clínica, decidimos hacer el tratamiento por el método de Koréssios con un suero de conejo conteniendo hemolisinas específicas por inyección de los hematíes de la enferma; este tratamiento, acerca del cual existen numerosas comunicaciones en la literatura, ha tenido en nuestras manos (venimos haciéndole en varios casos desde 1940) resultados muy diversos; en una parte de los casos el efecto ha sido total-

mente nulo, pero en algunos hemos visto evidentes mejorías; en uno, hasta el punto de que se consiguió hacer moverse a una enferma que ya apenas podía hacerlo, y cuando recidivaba nos pedía que le hiciésemos nuevo tratamiento, que la mejoraba siempre. Con todo, como el tratamiento de la esclerosis en placas (E. P.) es tan desesperantemente ineficaz, seguimos algunas veces haciendo este método sin grandes ilusiones en el resultado.

En esta enferma nos sorprendió que en la primera inyección de 0,1 de c. c. la reacción local que se produjo fué extraordinariamente intensa con pápula, enrojecimiento y un edema que se extendía a casi toda la extremidad; simultáneamente, esta enferma había tenido una erupción nodular eritematosa, que había sido, previa biopsia, diagnosticada por el profesor GAY de la vasculitis nodular de Montgomery; el eritema había desaparecido espontáneamente, pero la inyección del suero hemolítico, aparte de la reacción local, determinó un nuevo brote del eritema, confirmándose así su naturaleza alérgica inespecífica. Nos sorprendió esta reacción tan intensa, que comprobamos con una nueva inyección, y entonces pensamos si el suero hemolítico provocaba, a través de la hemólisis, un verdadero choque para el que la enferma fuera especialmente sensible. Se la hicieron entonces pruebas intradérmicas con suero de conejo sin tratar y suero de conejo con hemolisinas; la reacción fué igualmente positiva con ambos, con lo cual se demostraba que la sensibilidad era en realidad frente al suero heterólogo. Quisimos ver si se trataba de una reacción auténticamente específica y probamos simultáneamente suero de conejo y suero de caballo; solamente el suero de conejo daba reacciones positivas fuertes. Todo parecía, pues, indicar que en esta enferma existía una alergia frente al suero de conejo, que tratamos de confirmar haciendo la investigación de precipitinas en el plasma según la técnica clásica. El resultado fué sorprendente, como se ve en la tabla I.

TABLA I

Estudio de precipitinas para suero de conejo en la enferma M. Ur.

Dil. del antígeno (resultado): 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32,  
1/64, 1/128, 1/256, 1/512, 1/1024.

Como se ve, existían en la enferma precipitinas (macro) para la seralbúmina del conejo.

Este hecho nos pareció muy sorprendente y quisimos, naturalmente, averiguar hasta qué punto se trataba de una coincidencia casual o si se podía hallar lo mismo en otros sujetos con la misma enfermedad y en normales. A este fin hemos realizado la misma investigación, estudio de precipitinas en el plasma y reacción intradérmica al suero de conejos, en un conjunto de personas, veinte en total, de los cuales tenían

esclerosis en placas, cinco, tres eran alérgicos (asma, uno de ellos de polen) y los restantes, doce, eran normales. Exponemos a continuación los resultados.

### I) Existencia de precipitinas para el conejo.

Se ven los resultados en la tabla II, a continuación:

TABLA II

*Precipitinas para el suero de conejo.*

| Sujeto        | Diagnóstico       | Resultado       | Concentración límite |
|---------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| 1.....        | Normal.....       | Negativo.....   | En todas.            |
| 2.....        | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| 3.....        | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| 4.....        | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| 5.....        | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| 6.....        | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| 7.....        | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| F. B.....     | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| B. A.....     | Idem.....         | Idem.....       | Idem.                |
| 8.....        | Idem.....         | Posit. déb..... | 1/2                  |
| 9.....        | Idem.....         | Idem.....       | 1/4                  |
| 10.....       | Idem.....         | Idem.....       | 1/4                  |
| F. S.....     | Asmático.....     | Negativo.....   | En todas.            |
| J. M. Cr..... | Idem (polen)..... | Idem.....       | Idem.                |
| M. M.....     | Asmático.....     | Idem.....       | Idem.                |
| M. Ur.....    | Escl. placas..... | Positivo.....   | 1/1024               |
| M. L. G.....  | Idem.....         | Negativo.....   | En todas.            |
| A. R.....     | Idem.....         | Positivo.....   | 1/32                 |
| S. T.....     | Idem.....         | Idem.....       | 1/16                 |
| J. L.....     | Idem.....         | Idem.....       | 1/4                  |

En resumen, sujetos alérgicos no dieron en ningún caso existencia de precipitinas-conejo: de doce sujetos normales, solamente tres dieron una reacción débil a altas concentraciones del antígeno, y de cinco enfermos de esclerosis en placas hubo en tres precipitinas de clara e intensa reacción, en uno débil y en otro no existían.

### II) Intradermorreacciones.

Fueron efectuadas con una gota de suero (0,1 de c. c.) según la técnica usual; las lecturas, hechas a los treinta minutos. Expresamos los resultados en la tabla III:

TABLA III

*Intradermorreacciones para el suero de conejo.*

| Sujeto       | Diagnóstico     | Resultados         | Eritema        | Pápula         |
|--------------|-----------------|--------------------|----------------|----------------|
|              |                 |                    | Dimens. en mm. | Dimens. en mm. |
| M. Ur.....   | Escl. plac..... | Posit. fuerte..... | 35             | —              |
| M. L. G..... | Idem.....       | Negativo.....      | —              | —              |
| A. R.....    | Idem.....       | Posit. fuerte..... | 32             | 9              |
| S. T.....    | Idem.....       | Idem.....          | 41             | 19             |
| J. L.....    | Idem.....       | Idem.....          | 17             | 8              |

Todos los restantes sujetos probados fueron negativos sin excepción.

### DISCUSIÓN.

De cinco sujetos con esclerosis en placas estudiados, hubo cuatro con intradermorreacción positiva al suero de conejo y de ellos en tres se comprobó un contenido alto de precipitinas en el suero; en el restante, débil para el mismo suero.

Este resultado revela un aspecto, hasta el presente insospechado, del organismo del enfermo con esclerosis en placas: la existencia, en una gran parte seguramente, en su suero de un anticuerpo heterogénico para el suero de conejo. La negatividad sistemática en sujetos normales y en individuos alérgicos demuestra que no se trata de un hallazgo trivial: solamente en los casos de esclerosis en placas ha sido obtenido un resultado positivo. Esta exclusividad y la alta frecuencia (4/5) indica que se trata de un hecho interesante y que en modo alguno puede ser tenido como una casualidad.

¿Qué significación tiene el hecho de que en la esclerosis en placas exista un anticuerpo anti-conejo en el plasma? El mecanismo patogénico de esta enfermedad es bastante oscuro y muy discutido; nosotros creemos, como otros autores, que la etiología no es seguramente única; hay, en efecto, casos que comienzan como una encefalomiелitis y a la larga evolucionan establemente como una esclerosis en placas; en estos casos se trata seguramente de una reacción glial hecha sobre las zonas de mielinoelisis infecciosa. Pero es muy probable que la esclerosis en placas que podríamos llamar primaria, con una evolución probrotes sea originada por una serie de choques de mecanismo inmunológico, en cierto modo similares a los que pueden determinarse con la inyección de extractos de sustancia nerviosa sobre una base previa de la cual la existencia del anticuerpo conejo sea una expresión. En todo caso, consideramos que este hallazgo ofreció interés y merece ser ulteriormente comprobado, porque puede abrir nuevos horizontes en la comprensión de esta enfermedad.

### SUMARIO.

Se comunica el hallazgo, confirmado en cuatro entre cinco casos, de esclerosis en placas de una hipersensibilidad frente a la serralbúmina de conejo demostrada por las intradermorreacciones así como por la existencia de precipitinas específicas anti-suero conejo en el plasma.

### SUMMARY

The finding—confirmed in 4 of 5 cases of disseminated sclerosis—of hypersensitivity to albumin from rabbit serum, shown by intradermal reaction and by the existence of specific anti-serum (rabbit) precipitins in plasma, is reported.

## ZUSAMMENFASSUNG

Bei 4 von 5 Patienten mit multipler Sklerose beobachtete man eine Überempfindlichkeit dem Serumalbumin des Kaninches gegenüber, was an Intradermoreaktionen und der Bildung von spezifischen Anti-Serumpräzipitinen dem Kaninchen gegenüber im Plasma der Patienten nachgewiesen werden konnte.

## RÉSUMÉ

On communique le résultat confirmé dans 4 cas, parmi 5, de sclérose en plaques d'une hypersensibilité, vis à vis de la séralbumine de lapin, démontré par les intradermoréactions ainsi que par l'existence de précipitines spécifiques anti-sérum lapin dans le plasme.

## ESTUDIOS SOBRE EL BOCIO

## VIII comunicación

*Efecto del iodo en el bocio endémico experimental.*

J. M. PALENZUELA, R. J. MORA LARA y E. ORTIZ DE LANDAZURI.

Clinica Universitaria de Patología General. Sección de Fisiopatología de la Nutrición del Instituto de Ciencias Médicas del C. S. I. C. (Granada).

Establecido el hecho<sup>1, 2</sup> de que las ratas blancas infantiles llevadas a zona de endemia bociosa adquieren alteraciones tiroideas, que se traducen por un aumento de tamaño (figura 1), de peso y modificaciones estructurales



Fig. 1.—Corte transversal del tiroides "in situ", rodeando a la tráquea, de la rata 605-U, que ha vivido seis meses en zona de endemia bociosa (La Alpujarra, Granada). Obsérvese el aumento de tamaño del lóbulo izquierdo de la glándula, constituyendo un bocio nodular.

de dicha glándula, nos proponemos en la presente comunicación estudiar, bajo control histológico, la acción protectora del iodo sobre las citadas alteraciones.

## METÓDICA.

Se dispusieron en zona de endemia (Capileira) y en zona indemne (Granada) sendos lotes de ratas blancas, de setenta días de edad, alimentadas todas con la misma dieta; tal y como se ha mencionado en nuestras comunicaciones VI y VII<sup>1, 2</sup>.

Cada uno de estos lotes se divide, a su vez, en dos grupos: uno, control, al que no se administraba iodo, y otro que tomaba iodo con el agua.

El iodo administrado a cada rata se calcula siguiendo las normas dadas por el Council on Foods and Nutrition of the American Medical Association<sup>3</sup> para la protección del bocio endémico humano. En nuestra experiencia, esta dosis se ha calculado teniendo en cuenta el agua que bebían, y de una manera aproximada, en 0,12 mgr. para un peso medio de 200 gramos por rata.

A continuación insertamos un cuadro-resumen de los distintos lotes de animales:

## CUADRO I

## GRUPO DE RATAS EN ZONA INDEMNE

| Número ratas | Sexo |   | Con iodo |   | Sin iodo |   |
|--------------|------|---|----------|---|----------|---|
|              | ♂    | ♀ | ♂        | ♀ | ♂        | ♀ |
| 14           | 7    | 7 | 3        | 3 | 4        | 4 |

## GRUPO DE RATAS EN ZONA BOCIOSA

| Número ratas | Sexo |    | Con iodo |   | Sin iodo |    |
|--------------|------|----|----------|---|----------|----|
|              | ♂    | ♀  | ♂        | ♀ | ♂        | ♀  |
| 35           | 17   | 18 | 8        | 8 | 9        | 10 |

Cada mes se sacrificaron simultáneamente cuatro animales de cada uno de los grupos, y la experiencia tuvo una duración de 210 días.

Dado que las variaciones, cuando se presentan, en la estructura tiroidea son muy poco marcadas en los períodos citados de 30 días, se ha preferido, para una mayor brevedad y claridad en la exposición, referirnos únicamente a los estadios de la evolución más interesantes y demostrativos, suprimiendo estadios intermedios.

De esta forma, nos referiremos a los siguientes momentos evolutivos:

- A los 100 días de edad y 30 de experiencia.
- A los 130 días de edad y 60 de experiencia.
- A los 220 días de edad y 150 de experiencia.

Un estudio final global que comprende hasta los 280 días.

Aparte del motivo apuntado, hay otra razón de tipo experimental que nos ha guiado en la elección de los anteriores momentos evolutivos.