

beschrieben und darauf hingewiesen, dass das Wahrnehmen dieser Bilder nicht nur einen konzeptuellen Wert besitzt, sondern auch seine praktische Bedeutung hat, indem es zu einer erfolgreichen Behandlung mittels Splenektomie veranlasst. Bleiben die Bilder hingegen unerkannt, so kann es zu einem fatalen Ausgang kommen, oder zumindest zu einer chronischen und schwer reversiblen Krankheit führen. Der Begriff einer Hypersplenie ist nicht neu; man begegnet ihm schon im vorigen Jahrhundert in den Beschreibungen von Grissinger und Strumpell, später dann in den Forschungen von Eppinger, Frank, Hirschfeld, Naegeli, usw. In den letzten Jahren ist noch eine Reihe von Beobachtungen hinzugekommen, die eine neue Bekräftigung und Erweiterung des Begriffes mit sich gebracht haben.

RÉSUMÉ

Il existe différents tableaux hématologiques qui peuvent provenir d'un trouble de maturation de la moëlle osseuse, où le terme "aplasie" est considéré de douteuse propriété, s'agissant de la moëlle hypercellulaire; nous suggérons qu'il soit désigné en général "dismyéloïdies". Une dismyéloïdie c'est le résultat d'un déséquilibre dans les facteurs régulateurs de la maturation et libération des cellules d'origine myéloïde. On doit surtout compter, parmi les causes qui peuvent produire ce déséquilibre, sur l'hyperfonction de la rate. On peut ainsi parler d'une "dismyéloïdie" splénogène (au par hypersplénie). La dismyéloïdie splénogène peut être primaire et constituer la maladie, ou peut s'inscrire comme un processus secondaire ou ajouté à d'autres maladies (Gaucher; syndr. Felty; Brill-Baehr-Rosenthal; Schaumann-Boeck; kala-azar, syndrômes bantiens, cirrhoses, etc.). En tout cas son mécanisme serait principalement l'action d'une hormone produite en excès dans la rate.

L'hyperplasie folliculaire que ces rates présentent uniformément permet de croire que cette hormone inhibitrice de la maturation se produirait dans les follicules lymphatiques, comme hormone antagoniste de la maturation des cellules myéloïdes. On décrit les tableaux cliniques de la dismyéloïdie splénogène.

L'importance de connaître ces tableaux c'est, outre le concept, pratique, tant qu'à permettre la guérison par splénectomie des ces tableaux qui évoluent avec fréquence fatalement ou constituent tout au moins des maladies chroniques de reversibilité difficile.

Le concept d'une hypersplénie est ancien; il provient du siècle dernier avec les descriptions de Grissinger et Strumpell; il fut étudié par Eppinger, Frank, Hirschfeld, Naegeli, etc., et s'est enrichi pendant les dernières années avec une série d'observations qui confirment et amplifient le concept.

PROTEOLISIS EN EL CHOQUE ANAFILACTICO "IN VITRO"

J. M. SEGOVIA, L. PARIS y J. M. LINAZASORO.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas,
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

Al descubrirse la anafilaxia experimental en los animales, se intentó encontrar una explicación patogénica para todos los fenómenos observados en la misma. Una de las primeras hipótesis fué la que admitía la intervención de un fermento proteolítico activado en el momento mismo de producirse el choque anafiláctico. El mecanismo de esta hipotética actividad proteolítica fué muy discutido: JOBLING y PETERSEN¹ (1914) creían que en la anafilaxia se produciría una brusca disminución de una antiproteasa sérica, con lo que se dejaría en libertad de actuación a los fermentos proteolíticos del plasma. En el mismo sentido pensaban BAYLIS y ROSENTHAL², para los cuales la unión del antígeno con el anticuerpo específico en la sangre circulante arrasaría al factor proteolítico, siendo atacadas entonces las proteínas del plasma por los fermentos tripticos naturales. FRIEDBERGER³ (1919) sostuvo que la unión del antígeno y anticuerpo con el complemento daría lugar a una sustancia tóxica, a la que denominó "anafilatoxina", dotada también de propiedades proteolíticas.

Todas estas hipótesis se basaban en observaciones antiguas, realizadas a finales del siglo pasado por SCHMIDT y MÜLHEIM, los cuales describieron la reacción que se producía en el perro por la inyección intravenosa única de la llamada peptona de Witte (una mezcla de albúminas y peptonas obtenidas por la digestión péptica de la fibrina), observando el descenso de la presión arterial, diarreas mucosanguinolentas, congestión del hígado y pérdida de la coagulabilidad de la sangre, es decir, el mismo cuadro del choque anafiláctico que se obtiene en el perro por la inyección del antígeno al que previamente había sido sensibilizado el animal. La supuesta proteolisis en la reacción anafiláctica liberaría sustancias similares a las que constituían la peptona de Witte.

No obstante, todas estas teorías enzimáticas de la anafilaxia tenían pocos argumentos experimentales en qué basarse, hasta el punto que cuando en 1922 DALE y KELLAWAY⁴ revisaron el problema, creyeron justificable excluir el mecanismo proteolítico en la explicación del choque anafiláctico.

En los últimos años, un gran número de observaciones experimentales han venido a dar nuevos impulsos a la teoría proteolítica de la anafilaxia. ROCHA E SILVA⁵, en 1939, demostró que la inyección intravenosa de tripsina a los animales de laboratorio produce un cuadro similar al del choque anafiláctico clásico. Lo mismo podía obtenerse por la inyección de veneno

de serpiente o de abeja. Este mismo autor demostró que al añadir tripsina a los pulmones de un cobaya se libera histamina, sustancia que desde los trabajos de BERGER y DALE⁶ (1911), LEWIS⁷ (1927), MANWARING⁸, BARTOSC, FELDBERG y NAGEL⁹, BAROSUMN y GADDUM¹⁰, etc., se consideraba como el mediador químico de la anafilaxia. Las observaciones de ROCHA E SILVA fueron confirmadas pronto por ARELLANO, LAUWTON y DRAGSTEDT¹⁰ y muchos otros. Más recientemente, los estudios sobre los sistemas fibrinolíticos del plasma, que tanta extensión e importancia van adquiriendo, han proporcionado nuevos puntos de apoyo a la teoría proteolítica de la anafilaxia.

La fibrinolisis fué descubierta por DASTRE en 1893 y ya NOLF en 1905 la puso en relación con el choque producido por la inyección de peptona. ROCHA E SILVA y cols.¹² demostraron que en el choque anafiláctico del perro, tanto en el producido por la reacción antígeno-anticuerpo como en el desencadenado por la inyección de peptona, se producía un aumento de la actividad fibrinolítica del plasma (una vez eliminada la acción de la heparina, que, como es sabido, aumenta durante el choque anafiláctico). Tal actividad fibrinolítica depende de un fermento similar a la tripsina, aunque distinto de ésta, y que ha sido denominado fibrinolisisina o plasmina (TAGNON¹³, CHRISTENSEN y MAC LEOD¹⁴, MAC FARLANE y PILLING¹⁵, ASTRUP y PERMIN¹⁶, UNGAR¹⁷, RATNOFF¹⁸, etc., etc.). Normalmente, el fermento se encuentra en el plasma en su mayor parte en una forma inactiva, llamada plasminógeno o profibrinolisisina, siendo transformado en fibrinolisisina activa por la influencia de numerosos factores, entre los que se encuentra la reacción antígeno-anticuerpo. UNGAR¹⁷ ha demostrado el aumento de fibrinolisisina cuando se añadía "in vitro" albúmina de huevo a tejidos de cobayas sensibilizados previamente a este antígeno. Como sustrato para medir la actividad proteolítica desencadenada empleaba una solución de fibrinógeno humano.

En el presente trabajo se describen las experiencias realizadas en cobayas con el objeto de demostrar la proteolisis que tiene en los diversos tejidos de animales sensibilizados cuando se les añade "in vitro" el antígeno específico. A diferencia de otros trabajos, la proteolisis se mide directamente por el aumento del nitrógeno aminoácido en los tejidos sensibilizados que se ponen en contacto con el antígeno (choque anafiláctico "in vitro"). Por tanto, se hace la dosificación del N-amínico en el líquido de un macerado de tejido pulmonar o renal del cobaya, antes y después de agregar el antígeno al que previamente habían sido sensibilizados los animales. Si la reacción antígeno-anticuerpo se produce en estas circunstancias y como consecuencia de la misma se desencadena una actividad proteolítica, se liberarán aminoácidos y la cifra de N-amínico aumentará después del contacto del antígeno con los tejidos sensibilizados.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se emplearon cobayas adultos con un peso que variaba entre 370 y 700 gr. Los animales fueron sensibilizados mediante inyección subcutánea de dos dosis de 1 c. c. cada una de la solución de albúmina de huevo equivalente a 10 mg. por c. c., administradas con un día de intervalo. Los cobayas se sacrificaron después de las tres semanas de realizada la sensibilización.

Los pulmones de los animales fueron lavados reiteradamente con suero fisiológico para quitarles en lo posible el exceso de sangre que pudieran contener. Se eliminan los vasos, tráquea y bronquios gruesos y se secan entre papel de filtro. Se pesan 2 gr. de parénquima pulmonar y se trituran en mortero con arena. Se añade 1 c. c. de la solución de ovalbúmina (10 mg.), 2 c. c. de una solución de merthiolato al 1/10.000 en suero salino y 3 c. c. de un puffer de fosfatos a pH 7,8. Una vez homogeneizado, se separa la mitad exactamente en un tubo de ensayo que se centrifuga inmediatamente a 3.000 r. p. m. durante quince minutos. En el sobrenadante se determina el contenido de hemoglobina por método colorimétrico y después de desproteinizar se analiza el contenido de N-amínico.

La otra mitad del triturado de pulmón, que equivale a 1 gr. de parénquima, se incuba en estufa a 37° durante dos horas. Al cabo de este tiempo se centrifuga y en el sobrenadante se hacen idénticos estudios.

Comparativamente se realizaron las mismas operaciones con pulmones de cobayas que no habían sido sensibilizados con huevo. Para excluir las variaciones en el contenido de N-amínico que pudieran producirse por la simple incubación a 37°, se hicieron determinaciones en el equivalente a 1 gr. de tejido pulmonar, tanto de cobayas normales como sensibilizados, preparado en la forma señalada, pero sin añadir ovalbúmina (en su lugar se agregó 1 c. c. del puffer de fosfatos).

Similares manipulaciones se hicieron con los riñones, tanto de cobayas normales como sensibilizados.

La solución de ovalbúmina empleada sólo mostraba indicios indosificables de N-amínico.

La determinación del N-amínico se hizo por el método de RUSSELL¹⁹:

1. El sobrenadante que queda después de centrifugar el triturado de los tejidos se somete a desproteinización: A 0,5 c. c. se añade 0,5 c. c. de tungstato sódico al 10 por 100 en agua destilada y 4 c. c. de SO_4H_2 normal. Se agita bien hasta que la mezcla sea homogénea y se centrifuga durante diez minutos a 4.000 r. p. m.

2. A 2 c. c. del sobrenadante se añade una gota de una solución alcohólica al 0,25 por 100 de fenoltaleína. A continuación se neutraliza con NaOH 1/10 N hasta que toma un color rosado persistente. Se añade 1 c. c. de la solución de tetraborato sódico al 2 por 100 (puffer de pH entre 8,2 y 9) con objeto de estabilizar la reacción. Se agrega entonces 1 c. c. del reactivo de Folin recientemente preparado (ácido alfa-naftoquinon-4-sulfonito al 0,5 por 100 en solución acuosa). Se agita bien y se deja la mezcla seis minutos en baño de María hirviendo. Se enfría luego, sumergiendo en agua helada durante cinco minutos. A continuación se añade 1 c. c. de la solución de ácido acético al 50 por 100 y acetato sódico al 4 por 100 a partes iguales. Se agita bien y se deja reposar durante cuatro minutos. Finalmente se agrega 1 c. c. de hiposulfito sódico al 4 por 100 y a los quince minutos se lee la intensidad de color en el fotolorímetro de Evelyn, empleando un filtro de transmisión de 540 μ .

Se prepara un blanco con todos los reactivos, sustituyendo el 0,5 c. c. del sobrenadante del triturado de tejidos por agua destilada. Igualmente se prepara un testigo con una solución conocida de aminoácidos (solución tipo de aminoácidos conteniendo 0,2 mg. de N-amínico por c. c., 53,6 mg. de glicocola y 105 mg. de ácido glutámico, disueltos en 100 c. c. de ClH 0,07 N conteniendo 0,2 por 100 de benzoato sódico).

RESULTADOS.

Se recogen en el cuadro adjunto, en el que pueden observarse varios hechos interesantes: la sola incubación a 37° durante dos horas no hace aumentar apenas el contenido de N-amínico de los tejidos pulmonar y renal de cobayas normales cuando se añade ovalbúmina. El aumento alcanza un promedio en los diez animales normales de 0,020 mg. de N-amínico por gramo de pulmón con un mínimo de 0,004 (cobaya 17) y un máximo de 0,042 mg. (cobaya 26). Algo parecido ocurre con el tejido renal, con un promedio de 0,033 mg. por gramo de tejido y variaciones entre 0,006 y 0,046 mg. de N-amínico por gramo. Tales resultados contrastan notablemente con los de tejidos de cobayas sensibilizados a la ovalbúmina. En estos animales la adición del antígeno produce una proteólisis marcada, que se objetiva por el notable aumento del N-amínico, que es de 0,186 mg. como cifra promedio en los pulmones (con variaciones entre 0,110 y 0,310) y de 0,145 en los riñones (con variaciones entre 0,91 a 0,225 mg. por gramo de tejido).

La actividad proteolítica desencadenada de esta forma es por lo general inmediata, como lo prueba el que la cifra del N-amínico ascienda rápidamente al añadir la ovalbúmina. Así, en los cobayas 19, 33 y 34, el 96 al 98 por 100 del N-amínico liberado se alcanza casi instantáneamente, incluso antes de procederse a la incubación en estufa del triturado del pulmón con el antígeno. No es de extrañar este hecho, dada la celeridad de la reacción antígeno-anticuerpo.

DISCUSIÓN.

El evidente aumento del contenido de N-amínico en los tejidos de animales sensibilizados cuando se añade el antígeno específico, no deja ninguna duda sobre la realidad de la actividad proteolítica desencadenada por la reacción antígeno-anticuerpo "in vitro". Puede excluirse, por las determinaciones controles efectuadas, que tal aumento sea debido a la adición del antígeno de huevo que por sí mismo contuviera N-amínico. Se elimina también que la incubación a 37° produzca inespecíficamente dicho aumento. Estos resultados vienen a confirmar por otros caminos los trabajos de ROCHA E SILVA¹² (5 por 100), ARELLANO y cols.¹⁰, UNGAR¹⁷ y otros, sobre la actividad proteolítica en el choque anafiláctico, aunque en ninguno de ellos se hizo la determinación directa de los resultados de la proteólisis en los propios tejidos de los órganos sensibilizados.

Para explicar el mecanismo íntimo de esta proteólisis caben diversas posibilidades. Una de ellas es que la reacción antígeno-anticuerpo actúe sobre una serofibrinokinas (presente en las pequeñas cantidades de sangre que quedan en el triturado de los tejidos), la cual transforma la profibrinolisisina del plasma en fibrinolisisina, que

sería el fermento proteolítico activo. Otra posibilidad es que la interacción antígeno-anticuerpo aumente bruscamente la actividad lítica que según algunos (MAC FARLANE y BIGGS²⁰, PERMIN²¹, etc.) existiría normalmente en las células, bien directamente o, lo que parece más probable (ASTRUP y DARLING²², FISCHER, TAGNON y PALADE²³, LEWIS y FERGUSON²⁴), mediante un activador del sistema profibrinolisisina-fibrinolisisina, de tal forma que la consecuencia final sería un aumento de la fibrinolisisina plasmática. Este fermento actúa no sólo sobre la fibrina o fibrinógeno, sino también sobre otros sustratos como la caseína, gelatina, hemoglobina y, en definitiva, sobre las proteínas mismas de los tejidos en los que la reacción antígeno-anticuerpo se produce.

Es interesante señalar que la proteólisis en el choque anafiláctico "in vitro" se produzca no sólo en el pulmón, que, como es sabido, es el órgano de choque en la anafilaxia del cobaya, sino también en otros tejidos como el riñón, según nuestros trabajos, y el hígado, como ha demostrado UNGAR¹⁷. El fenómeno bioquímico es general, aunque las consecuencias del mismo se manifiestan principalmente en un órgano determinado, que en el cobaya es el pulmón, en el conejo el árbol vascular pulmonar y en el perro el hígado, que se ingurgita con simultánea depleción sanguínea del territorio vascular esplácnico. Las estructuras anatómicas sensibles a la acción de la histamina liberada en la proteólisis tisular varía de un animal a otro, y así, en el cobaya los músculos de fibra lisa predominan en los bronquiolos, en el conejo en los vasos pulmonares y en los perros en las venas suprahepáticas.

En algunas experiencias aisladas, que no han sido recogidas en el cuadro, hemos hecho la determinación del contenido de N-amínico en el triturado del pulmón de cobayas muertos en choque anafiláctico. Aunque, como es natural, no podíamos disponer de las cifras basales de N-amínico en el pulmón del cobaya vivo, antes del choque, los resultados obtenidos pueden compararse con los promedios de cobayas normales de igual o parecido peso. Así, por ejemplo, en el cobaya 16, sensibilizado a huevo y muerto de choque anafiláctico típico por la inyección intravenosa de ovalbúmina, encontramos: Peso, 570 gr.; peso de los pulmones, 4 gr.; Hb., 20 por 100; N-amínico por gramo de tejido pulmonar, 0,980 mg., que se eleva a 0,992 mg. después de la incubación a 37° durante noventa minutos. Si comparamos con el promedio del N-amínico en el pulmón de cobayas normales, que es de 0,793 miligramos, o de cobayas sensibilizados antes del choque "in vitro", que es de 0,749 mg., se destaca claramente la actividad proteolítica que probablemente se desarrolla también en el choque anafiláctico "in vivo". Observaciones parecidas pueden hacerse igualmente en el tejido renal de cobayas muertos en choque anafiláctico. Así, en el animal antes referido, el peso de am-

Cobaya	Estado	PULMONES								RINONES						
		Peso gramos	Peso gramos	Hb %	Nitrógeno amínico: miligramos por gramo					Peso gramos	Hb %	Nitrógeno amínico: miligramos por gramo				
					1 basal	2 basal más incub.	3 basal más huevo	4 huevo más incu- ción	Diferen- cia 4—1			1 basal	2 basal más incu- bación	3 basal más huevo	4 huevo más incu- bación	Diferen- cia 4—1
17.	Normal.	450	2,800	20	0,638		0,642	0,642	0,004	4,800	12	0,699		0,705	0,705	0,006
18.	"	470	2,800	15	0,672	0,680		0,698	0,026	5,100	12	0,760	0,800		0,802	0,042
22.	"	530	2,490	16	0,712	0,720		0,720	0,008	5,100	13	0,763	0,798		0,800	0,037
23.	"	525	2,570	16	0,830	0,840	0,846	0,852	0,022	5,170	13	0,853	0,860	0,875	0,878	0,025
25.	"	555	2,480	18	0,890			0,910	0,020	5,050	13	0,862			0,908	0,046
26.	"	380	2,580	18	0,760			0,802	0,042	4,370	12	0,825			0,860	0,035
27.	"	510	3,070	22	0,850			0,882	0,032	5,650	13	0,830	0,842	0,850	0,870	0,040
28.	"	580	3,080	23	0,850			0,860	0,010	5,680	14	0,750			0,790	0,040
29.	"	520	2,620	17	0,872			0,884	0,012	5,170	13	0,888			0,920	0,032
30.	"	590	3,250	16	0,856	0,870	0,868	0,880	0,024	5,390	13	0,904			0,932	0,028
					0,793			0,813	0,020			0,813			0,846	0,033
19.	Sensibilizado.	570	3,250	16	0,780	0,790	0,885	0,890	0,110	5,320	11	0,810	0,835	0,920	0,985	0,175
20.	"	270	3,700	16	0,656		0,895	0,920	0,264	4,930	11	0,605		0,710	0,830	0,225
24.	"	520	2,800	15	0,781	0,786	0,790	0,964	0,183	5,375	13	0,695	0,702	0,709	0,786	0,091
32.	"	700	4,180	20	0,950			1,260	0,310	6,050	13	1,108			1,216	0,108
33.	"	430	2,900	19	0,804	0,832	0,910	0,925	0,121	5,100	12	0,728			0,858	0,130
34.	"	480	2,200	18	0,624	0,640	0,810	0,822	0,198	5,120	11	0,810			0,935	0,125
35.	"	415	2,200	18	0,726	0,730		0,876	0,150							
36.	"	450	2,300	17	0,672		0,808	0,825	0,153	4,700	12	0,705		0,833	0,850	0,145
					0,749			0,935	0,186			0,780			0,925	0,145

bos riñones era de 5 gr.; Hb., 13 por 100, y el contenido de N-amínico, de 1,016 mg. por gramo de tejido (en los cobayas normales la cifra basal es de 0,183 mg. y en los sensibilizados antes del choque "in vitro" de 0,780 mg.). Por tanto, parece lógico admitir que la proteólisis que se observa en el choque "in vitro" de diversos órganos de cobayas sensibilizados se produzca también en el choque "in vivo" y probablemente con una intensidad mayor que la que puede ponerse de manifiesto en las condiciones experimentales del presente trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. JOBLIN, J. W. y PETERSEN, W.—*Jour. Exp. Med.*, 20, 37, 1914.
2. BAYLIS y ROSENTHAL.—(Cit. ARJONA.)
3. FRIEDBERGER, E. — "Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten". Berlin. Viena, 1919.
4. DALE, H. H. y KELLAWAY, C. H.—*Jour. Physiol.*, 41, 499, 1911.
5. ROCHA E SILVA, M.—*C. R. Soc. Biol. Paris*, 130, 181, 1939.
6. BERGER y DALE, H. H.—*Jour. Physiol.*, 41, 499, 1911.
7. LEWIS, T.—"The blood vessels of the human skin and their responses". Londres, 1927.
8. MANWARING, W. H.—*Jour. Immunol.*, 10, 575, 1925.
9. BARTOSCH, R., FELDBERG, W. y NAGEL, C.—*Arch. Gen. Physiol.*, 230, 129, 1932.
10. BARSOUM, G. S. y GADDUM, J. H.—*Jour. Physiol.*, 85, 1, 1935.
11. ARJONA, E. y ALÉS, J. M.—"Anafilaxia y alergia". Madrid, 1949.
12. ROCHA E SILVA, M., ANDRADE, S. O. y TEIXEIRA, R. M.—*Nature*, 157, 801, 1946.
13. TAGNON, H. J.—*Jour. Lab. Clin. Med.*, 27, 1, 119, 1942.
14. CHRISTENSEN, L. R. y MACLEOD, C. M.—*Jour. Gen. Physiol.*, 28, 559, 1945.
15. MAC FARLANE, R. G. y PILLING, J.—*Lancet*, 2, 562, 1946.
16. ASTRUP, T. y PERMIN, P. M.—*Nature*, 159, 681, 1947.
17. UNGAR, G.—*Lancet*, 1, 708, 1947.
18. RATNOF, O. D.—*Jour. Exp. Med.*, 87, 199, 1948.
19. RUSSELL, J. A.—*Jour. Biol. Chem.*, 155, 457, 1944.
20. MAC FARLANE, R. G. y BIGGS, R.—*Blood*, 3, 1, 167, 1948.
21. PERMIN, P. M.—*Acta Physiol. Scand.*, 20, 388, 1950.
22. ASTRUP, T. y DARLING, S.—*Acta Physiol. Scand.*, 5, 97, 1943.
23. TAGNON, H. J. y PALADE, G. E.—*Jour. Clin. Invest.*, 29, 317, 1950.
24. LEWIS, J. H. y FERGUSON, J. H.—*Jour. Clin. Invest.*, 29, 1,059, 1950.

SUMMARY

The assay of amino nitrogen of the lungs and kidneys of guinea-pigs, normal and sensitised to egg albumin, disclosed that amino nitrogen is increased when the latter are brought into contact with antigen "in vitro". There is therefore an "in vitro" proteolysis in the tissues of sensitised animals.

ZUSAMMENFASSUNG

Wenn man Aminstickstoff in der Lunge und Niere von normalen und auf Eiweiss sensibilisierten Meerschweinchen dosiert, so beobachtet man bei den Organen der letzteren "in vitro", dass der Kontakt mit dem Antigen einen Anstieg des Aminstickstoffes herbeiführt. Sonach geht eine Proteolyse in den Geweben der sensibilisierten Tiere "in vitro" vor sich.

RÉSUMÉ

En dosant l'azote aminique de poumons et reins des cobayes normaux et sensibilisés à

l'albumine de l'oeuf, on voit qu'en mettant ce dernier "in vitro" en contact avec l'antigène, l'azote aminique augmente. Il existe donc une protéolyse "in vitro" dans les tissus des animaux sensibilisés.

CIRUGIA DE LAS PURPURAS TROMBOPENICAS

C. GONZÁLEZ-BUENO y J. MUÑIZ.

Servicio Médico-Quirúrgico de Aparato Digestivo del Hospital Provincial de Madrid.

Sector Quirúrgico de Aparato Digestivo de la Clínica de Nuestra Señora de la Concepción.

Profesor: C. GONZÁLEZ-BUENO.

Estudiamos las púrpuras trombopénicas en general porque ello conviene más a la exposición comparativa que intentamos hacer en cuanto a su indicación terapéutica, especialmente quirúrgica, y por que está más de acuerdo con el concepto actual de considerarlas representadas en Patología por un síndrome general sobre el que se añaden algunas diferencias notables en cada caso. Dicho síndrome se caracteriza por los siguientes extremos:

1. Disminución más o menos intensa de la cifra de plaquetas, aunque desde luego ya sabemos que no existe ninguna relación entre el porcentaje de las mismas y la aparición de las hemorragias, en contra de lo afirmado clásicamente por FRANK, quien señalaba como nivel crítico el de 35.000 plaquetas, por debajo del cual surgirían las hemorragias.

2. Tiempo de hemorragia prolongado, pensándose hoy si se debería a la falta de contracción de los vasos de la zona (¿falta de serotonina?).

3. Disminución o anulación de la retracción del coágulo, aunque se duda mucho sobre la existencia de una sustancia producida por las plaquetas que GLANZMAN denominó retractozima, provocadora de la retracción del coágulo. Es más probable que la retracción se deba simplemente a un proceso vital de los trombocitos, exigiéndose para que se presente y se produzca con normalidad que aquéllos se encuentren en suficiente número e intactos.

4. Tiempo de coagulación normal, aunque desde luego no se produce una coagulación completamente normal, como lo demuestra el hecho de que el consumo de protrombina está muy disminuido.

5. Aumento de la fragilidad capilar, con Rumper-Leede y similares positivos. La causa de esta fragilidad no nos es bien conocida, pero

según BEESON y ROSKAN es indispensable que a la trombopenia se sume un factor lacerante endotelial para que surja la hemorragia. Basada en experimentos que demuestran esto, se sustenta la teoría endotelítica de las púrpuras trombopénicas de ROSKAN, la cual nos podría explicar la falta de hemorragias con cifras infracríticas de plaquetas, y viceversa.

6. Aumento de la sensibilidad a la heparina por falta del factor antiheparínico de las plaquetas o factor 4 de Deutsch.

A este síndrome común se puede llegar por dos mecanismos diferentes: 1.º Por aumento en la destrucción o utilización periférica de las plaquetas, con un número de megacariocitos en el mielograma normal o aumentado como fenómeno compensador; 2.º Por falta de producción de plaquetas en la médula ósea, revelando el mielograma una disminución o ausencia de megacariocitos.

De aquí que podamos clasificar las púrpuras trombopénicas en dos grandes grupos, megacariocíticas y amegacariocíticas, división interesante a nuestro parecer desde el doble punto de vista conceptual y terapéutico. He aquí el esquema de clasificación que hemos adoptado:

PÚRPURAS MEGACARIOCÍTICAS.

I. Púrpura trombopénica idiopática o enfermedad de Werlhof.

II. Púrpura trombopénica trombótica de Altschule.

III. Púrpuras trombopénicas secundarias:

a) Por hipersensibilidad a ciertos alimentos y drogas.

b) Por hiperesplenía (en el lupus eritematoso, sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis, síndromes bantianos, Gaucher, síndrome de Felty, etc.).

c) Trombopenias del recién nacido de naturaleza inmunológica.

PÚRPURAS AMEGACARIOCÍTICAS.

I. De índole congénita:

a) En el síndrome de Fanconi.

b) Trombopenia hipoplástica congénita de Stefanini.

c) En la leucemia aguda congénita.

d) En la lúes congénita, etc., etc.

II. De índole adquirida:

a) Por aplasia medular (infecciones, intoxicaciones, rayos X, etc.).

b) Por desplazamiento (linfosarcoma, reticulosarcoma, mieloma, leucemias, metástasis neoplásicas, etc., etc.).

Ante un enfermo portador del síndrome de púrpura trombopénica será preciso tratar de encasillarlo en el cuadro precedente, averiguando en lo posible tipo y mecanismo de producción de la púrpura, ya que en algunos casos podremos

llevar a cabo un verdadero tratamiento etiológico. En otras ocasiones, por desconocer la verdadera intimidad del proceso, nos veremos obligados a practicar una terapéutica de elección. Y esta elección la tenemos que realizar entre las tres formas de tratamiento que hoy por hoy se consideran como realmente eficaces: la administración de esteroides, las transfusiones de sangre rica en plaquetas y la esplenectomía.

Aunque no en la cuantía que pensara KAZNELSON, el bazo juega un importante papel en el mecanismo de producción de las trombopenias, y especialmente en la púrpura trombopénica idiopática, la que mayor interés tiene para nosotros. El papel del bazo podemos considerarlo hoy día triple: a) Como órgano de secuestro y destrucción de plaquetas. b) Como productor de sustancias que actuarían frenando la producción o maduración de plaquetas por parte de la médula; y c) Como lugar de producción de autoanticuerpos, aunque esta última acción es probable que no sea muy importante, ya que en enfermos esplenectomizados se siguen comprobando con frecuencia tasas altas de anticuerpos antiplaquetas circulantes. Ya sea que la acción esplénica se produzca por uno u otro mecanismo o por la combinación de varios de ellos, el hecho es que el enfermo al ser esplenectomizado se cura clínicamente en muchas ocasiones.

Púrpuras megacariocíticas. — El "Morbus maculosus hemorrhagicus", descrito por WERLHOF en 1735 es su más genuino representante, es también la púrpura trombopénica más frecuente y la que mayor interés tiene para nosotros. En su mecanismo de producción goza hoy día de mayor predicamento la teoría humoral, sobre todo después de los trabajos de HARRINGTON, EVANS, DAMESHEK y STEFANINI. Y aunque la teoría esplenógena de KAZNELSON haya perdido gran parte de partidarios, el hecho es que la esplenectomía viene a ser su tratamiento de elección. Corroborando esta afirmación podemos presentar los siguientes resultados correspondientes a siete enfermos de púrpura trombopénica idiopática operados en nuestro Servicio en los últimos años. Resumimos brevemente sus historias:

Caso núm. 1. Luisa M. L., de veinticuatro años. Con el antecedente de periodos muy abundantes, hace dos años manchas como cardenales en los miembros, así como hemorragias gingivales. Ultimamente metrorragias.

Se trata de una enferma de aspecto normal, algo pálida, que presenta como únicos datos de interés un soplo sistólico aórtico que se irradia in crescendo hacia mesocardio y punta. Bazo percutible. Manchas equimóticas diseminadas y Rumper-Leede positivo.

En sangre, 3.360.000 hematias; 50 por 100 Hb. con marcada anisocromemia. Fórmula leucocitaria, normal; 10.300 plaquetas (2,5 por 1.000). Tiempo de coagulación de 9' y tiempo de hemorragia de 12' 2". La retracción del coágulo no se efectúa a las veinticuatro horas.

El mielograma demostró un intenso aumento de megacariocitos inmaduros.

En 15-V-50 se interviene, encontrando un bazo ligeramente aumentado sin adherencias. Curso completa-

mente normal, excepto fiebre elevada en los primeros días, que baja paulatinamente.

Un mes después de operada el t. h. es de 2' y las plaquetas se han elevado a 112.000. Dos años y medio más tarde persiste la mejoría; le han desaparecido la anemia y las hemorragias.

Caso núm. 2. Nieves M. C., de nueve años. Sin antecedentes. Hace un año brote petequiral y epistaxis muy abundantes. Se repiten con frecuencia. Fiebre tifoidea intercurrente que agrava el cuadro, apareciendo equimosis y sufusiones. Ahora se hace cardenales constantemente.

Enferma desnutrida, con manchas azuladas y punteado hemorrágico donde se coloca las ligas. No se palpa hígado ni bazo. Rumper-Leede positivo.

En sangre, 4.580.000 hematíes; 88 por 100 Hb. Fórmula normal. Tiempo de hemorragia de 9' y tiempo de coagulación de 3' 20"; 18.000 (4 por 100) plaquetas grandes y deformes.

El mielograma demuestra celularidad media con megacariocitos muy aumentados con frecuentes núcleos redondos e inmaduros.

El 14-XI-50 se practica la esplenectomía sin complicaciones. Histológicamente se trata de un bazo congestivo con folículos linfoides abundantes, muchos con centros germinativos amplios. Se han visto algunas concreciones císticas en varias células gigantes de cuerpo extraño en su proximidad.

A los ocho días de operada, 3' 5" de tiempo de hemorragia y 3' de tiempo de coagulación con 162.000 plaquetas. Actualmente se encuentra curada y tan sólo ha tenido dos pequeños brotes petequirales.

Caso núm. 3. Josefa V. P., de veintitres años. Madre, muerta de hemorragia postpartum. Hace tres años le aparecieron manchas violáceas en piernas y brazos. Los periodos se hacen muy duraderos, en ocasiones sin solución de continuidad, junto con epistaxis, gingivorragias, a veces muy abundantes, necesitando transfusiones de sangre.

Presenta hematomas de diferente tamaño, uno enorme en antebrazo izquierdo. No se palpa el bazo ni el hígado, con Rumper-Leede positivo.

En sangre, precisamente antes de la intervención, 4.040.000 hematíes con 88 por 100 Hb. Con 2.000 (0,5 por 1.000) plaquetas. Tiempo de hemorragia sorprendentemente normal: 3'. Falta por completo la retracción del coágulo.

El mielograma demuestra gran aumento de megacariocitos, con mucha frecuencia inmaduros.

El 12-V-51 se practica la esplenectomía, extirpándose un bazo de tamaño y aspecto normales y sin adherencias. Tiene fiebre alta en el postoperatorio que remite poco a poco. Histológicamente se observa cápsula normal, trabéculas finas, folículos abundantes y cordones gruesos. Senos más o menos perceptibles, según las regiones.

Al sexto día, 3.330.000 hematíes con 409.000 plaquetas (123 por 1.000) muy desiguales. Tiempo de hemorragia de 2' 30". Tres años más tarde permanece asintomática.

Caso núm. 4. Pilar M. N., de quince años. Sin antecedentes. Hace un año le aparecen petequias en las piernas. Gingivorragias. Se trata médicamente y mejora. Ahora nuevos brotes de petequias, equimosis y últimamente hematurias.

Equimosis y sufusiones sanguíneas en las piernas con borde gingival sangrante. No se palpa hígado ni bazo. Rumper-Leede positivo.

En sangre 2.100.000 hematíes con anisocitosis y poikilocitosis. Policromatofilia. Fórmula normal. Plaquetas tan escasas que no se cuentan. Tiempo de hemorragia de 9' y tiempo de coagulación de 9'. La retracción del coágulo se inicia a las cuatro horas y se completa a las veinte.

El mielograma demuestra un 2 por 100 de megacariocitos con plaquetas en islotes.

En 16-V-52 se practica la esplenectomía. Bazo grande de 400 gr. Postoperatorio sin complicaciones.

Al día siguiente de la intervención, tiempo de hemorragia de 9' 56". A los diez días, cuando se le da de alta, 2' 55" con 49.780 plaquetas y 3.340.000 hematíes. Hoy en día permanece prácticamente curada.

Caso núm. 5. María F. L., de dieciocho años. Sin antecedentes. Desde hace cuatro años metrorragias, necesitando últimamente transfusiones. También epistaxis, hemorragia por oído derecho y encías, habiendo perdido 20 kilos de peso.

Muy desnutrida, con muchas petequias en hemitórax derecho y regiones infraclaviculares. Se palpa bazo a un través de dedo. Rumper-Leede muy positivo.

En sangre, 1.620.000 hematíes con 30 por 100 Hb. Intensa anisocitosis de aspecto hipocromo; frecuentes macrocitos policromatófilos y marcada poikilocitosis. Fórmula normal. Tiempo de hemorragia de 3' 30" y tiempo de coagulación de 5' con 9.680 plaquetas (6 por 1.000).

En 14-III-55 se opera; bazo, de color y aspecto normales, sin adherencias. Postoperatorio febril sin complicaciones.

Al quinto día, después de repetidas transfusiones, 3.320.000 hematíes con 72 por 100 Hb. Tiempo de hemorragia de 2' 20" y 98.660 plaquetas. En la actualidad, curada clínicamente, aunque persisten periodos abundantes.

Caso núm. 6. Elisa A. N., de dieciocho años, obrera de una fábrica de zapatos. Desde hace seis meses cardenales frecuentes. Menstruaciones de siete días y muy abundantes. Últimamente gingivorragias y una considerable melena. "Trabaja con benzol".

Se observa púrpura maculosa en tórax y un hematoma en la mano derecha. Encías sangrantes. No se palpa hígado ni bazo. Rumper-Leede muy positivo.

En sangre, 3.100.000 hematíes con 73 por 100 Hb. Plaquetas, 18.000. Tiempo de hemorragia de 7' 20". Tiempo de coagulación de 5' 20". La retracción del coágulo comienza a las tres horas.

El mielograma demostró un ligero aumento de megacariocitos.

En 1-VI-56 se practica la esplenectomía. Bazo normal de tamaño y aspecto. Abundante hemorragia de la herida operatoria. Sin adherencias. Postoperatorio febril durante los primeros días sin otra complicación. Histológicamente se trata de un bazo de cápsula fina y trabéculas normales con componente linfóide muy desarrollado, con frecuentes centros de reacción, mitosis abundantes y fenómenos de cariorrexis.

A los diez días, 110.160 plaquetas (27 por 1.000) y 2' 70" de tiempo de hemorragia. A los quince días es dada de alta con 557.600 plaquetas (136 por 1.000) y 1' de tiempo de hemorragia. Permanece asintomática hasta la fecha.

Caso núm. 7. Pilar M. L., de treinta y dos años. A los seis años, después de un susto, múltiples petequias con gran picor y fuertes epistaxis, gingivorragias, etcétera, por espacio de una semana. Se repiten desde entonces por los veranos. Desde los quince años reglas abundantísimas, hasta por espacio de diez días. En una ocasión, después de reiteradas cefaleas, tuvo un mareo quedándose muy pálida, con la boca torcida y sin poder mover los miembros ni hablar. Otra vez le surgió una gran afonía, siendo diagnosticada por un otorrinolaringólogo de hemorragia de la cuerda vocal derecha. Actualmente, al menor roce o por contacto prolongado con algún objeto duro, le surgen cardenales.

Buena constitución. Hemorragia gingival. Petequias en velo del paladar y faringe. Abundantes petequias y cardenales en las piernas. Gran equimosis, que ocupa todo el vacío y fosa ilíaca izquierdos. No se palpa el hígado ni el bazo. Rumper-Leede muy positivo.

En sangre, 4.500.000 hematíes y 13' de tiempo de hemorragia con 6' de tiempo de coagulación. Tiempo de Quick, 15"/20" = 75 por 100. Plaquetas, 2.250 (0,5 por

1.000). Pruebas funcionales hepáticas normales. Colemia normal.

Anticuerpos antiplaquetas: 1/2, + + + +; 1/4, + + +; 1/8, + y 1/16, +.

El mielograma indica normalidad de la serie mieloide, roja y reticular. Médula globalmente hiperplástica en la que destaca la proliferación de la serie megacariocítica.

En 3-VII-57 es esplenectomizada, tratándose de un bazo friable, ligeramente aumentado y sin ninguna dificultad operatoria.

A los siete días, 180.000 plaquetas (45 por 1.000). Hoy permanece clínicamente curada.

Como hemos visto, se trata de historias cortadas por el mismo patrón, ya que pertenecen a siete enfermos, todos del sexo femenino y jóvenes, con enfermedad y porcentos hemáticos que aunque variables son sensiblemente similares. Las características propias del síndrome trombopénico antes resumidas acuden a la observación con singular constancia. Los resultados inmediatos de la esplenectomía son teatrales, mejoran o se normalizan todos los exponentes de la diátesis. Tan sólo cabe pensar, en el penúltimo caso, sobre la importancia del factor tóxico que diariamente manejaba la enferma: el benzol. No obstante, no se llegó a demostrar una relación causa-efecto indudable por parte del tóxico y no había signos de aplasia medular ni mucho menos amegacariocitosis, y aunque tampoco se excluyó el origen inmunológico de la enfermedad, todo parecía indicar que se trataba de una trombopenia de Werlhof en la que acaso coadyuvara el factor tóxico. Sabemos que la esplenectomía está contraindicada en las aplasias medulares por infecciones y tóxicos; desde luego, y aun así, en este caso, por las razones antes dichas, se practicó la ablación del bazo y se obtuvo un buen resultado.

Desde que KAZNELSON mandó realizar a SCHLOFFER la primera esplenectomía en una trombopenia de Werlhof en el año 1916, la intervención ha quedado como terapéutica de elección. En nuestra pequeña serie se obtuvo curación clínica indudable en seis casos y una recidiva hemorrágica en uno, un 86 por 100 de buenos resultados si se nos permite sacar deducciones. En la serie de MILLER (47 casos) persisten sin recidiva un 87,5 por 100 a los cinco años. En la de OREBAUGH y COLLIER (69 casos) un 88,4 por 100. En la de COLE, WALTER y LIMARZI (26 casos) un 88,5 por 100 y en la de ALESSANDRI (67 casos) un 60 por 100.

El problema de los bazos accesorios olvidados como culpables de las recidivas, sospechado por primera vez por FINKELSTEIN, no nos parece tan frecuente como se dice. Más verosímil nos parece el que las plaquetas sensibilizadas puedan ser destruidas en otras provincias del sistema retículo endotelial o que puedan persistir lisinas circulantes que las destruyan.

La predicción de los resultados de la esplenectomía es casi imposible de hacerla con seguridad. Ni el aumento de eosinófilos en la médula ósea de Schwart, ni la relación con los buenos

efectos conseguidos con ACTH y cortisona, ni la presencia de aglutininas antiplaqueta, son puntos de apoyo seguros que nos ofrezcan seguridad en el porvenir del esplenectomizado. Pero sí es de valor en cambio el aumento notable de megacariocitos en el mielograma. No obstante, la esplenectomía se abre paso por sí sola al conducir a un 85 por 100 de curaciones clínicas, siendo hoy día el tratamiento ideal en la púrpura trombopénica idiopática que cursa con carácter crónico. No así en la aguda o en los brotes agudos de la enfermedad, donde hasta hace unos pocos años era indicación de urgencia en los casos graves, ya que podemos hoy día obtener la remisión con los esteroides y las transfusiones de plaquetas sin exponer al enfermo al riesgo de la operación por el momento.

Por todo esto, DAMESHEK y STEFANINI insisten en la diferenciación de las formas agudas y las crónicas y estiman que en las agudas se debe persistir en el tratamiento conservador porque en un porcentaje elevado incluso evolucionan hacia la curación espontánea. No así en las crónicas, más frecuentemente en la mujer, con remisiones espontáneas muy escasas. Los resultados de la esplenectomía son en estas formas también dispares, como lo son la clínica y el pronóstico. DAMESHEK y STEFANINI mantienen diferencias incluso de mecanismo de producción, aceptando para las crónicas la existencia de un tipo de enfermedad de fondo inmunitario con la liberación de aglutininas antiplaqueta circulantes, verdaderos autoanticuerpos que colocan a esta afección dentro de las enfermedades por "autoplasmonocividad" de JIMÉNEZ DÍAZ (ORTEGA). Por el contrario, en las formas agudas no se suelen encontrar anticuerpos, comportándose estos cuadros más bien como de índole alérgico-hiperérgica, relacionada acaso con productos químicos, bacterianos o víricos no conocidos.

En el año 1949, EVANS y cols. señalaron la frecuencia con que los enfermos con anemia inmunohemolítica presentaban además leucopenia y trombopenia, y por otra parte, cómo en enfermos con púrpura trombopénica idiopática se daban reacciones de Coombs positivas. Púrpura trombocitopénica con anemia inmunohemolítica probablemente adquirida constituye hoy día una asociación de observación relativamente frecuente.

Resumimos la historia de un interesante caso de *síndrome de Evans* esplenectomizado por nosotros:

Caso núm. 8. José Luis S. M., de treinta y dos años. Sin antecedentes. Desde los quince años jaquecas típicas con escotomas, tratándose con B₁₂, B₆, percortén y veganín, desapareciendo últimamente las cefaleas y comenzando por la misma fecha a tener brotes petequiales, después gingivorragias y cardenales donde se ponía inyecciones y en alguna ocasión pequeñas melenas.

Enfermo con ligero tinte subictérico de conjuntivas. Borde hemorrágico en encías. En las piernas abundan las petequias. Hígado y bazo no palpables. Rumper-Lee de positivo.

En sangre, 4.400.000 hematíes; 8.000 plaquetas con 3' de tiempo de hemorragia y 7' de tiempo de coagulación. La retracción del coágulo comienza a la hora y es escasa a las dos horas. Coemia total de 2,5 mg. por 100, de los que 1,1 son de la D y 1,4 de la I. Resistencia globular disminuida, comenzando a 0,50 y completándose a los 0,35.

Eliminación fecal de urobilinógeno en veinticuatro horas: 1.052 mg. y urinaria de 18,8 mg.

La prueba de Coombs fué positiva y los anticuerpos antiplaqueta fuertemente positivos, como también los antileucocitos.

El mielograma demostró aumento de la celularidad global con megacariocitos marcadamente aumentados, con algunas formas inmaduras, sin fenómenos degenerativos ni vacuolas.

Con el propósito de determinar la naturaleza etiológica del mecanismo autoinmune se hizo la prueba de Stoerk, pero no fué muy concluyente el resultado.

Se le trata con ACTH y prednisona, pero las plaquetas siguen muy bajas, oscilando entre 14.000 y 2.000.

En 3-II-57 se le practica la esplenectomía, dándosele de alta a los diez días con estado general muy bueno. Con 101.200 plaquetas y tiempo de hemorragia de 2' 30". Es reintegrado al Servicio del profesor JIMÉNEZ DÍAZ.

A los pocos días tiene un flemón dentario y le brotan de nuevo las petequias y tiene un cólico renal seguido de abundante hematuria. No se encuentra ninguna plaqueta. Es tratado con prednisona, vitamina C, rutina y penicilina-procaína, desapareciendo las petequias y subiendo las plaquetas a 180.560.

A las dos semanas tiene un orzuelo con fiebre alta y nuevo brote petequial con Rumpel-Leede muy positivo y 19.600 plaquetas. Se trata con ilotocina, alercur y prednisona, pensando si la procaína-penicilina hubiera motivado el nuevo conflicto. Van oscilando las plaquetas por debajo de 40.000 por espacio de unos días. Todavía sufre dos nuevas reagudizaciones de su flemón dentario con nuevos brotes petequiales y caída de las plaquetas. Es operado del flemón, sufriendo hemorragia durante veinticuatro horas. Durante todo este tiempo los anticuerpos antiplaqueta y la prueba de Coombs fueron muy positivos, excepto unos días después del tratamiento con ACTH.

Unas semanas después persiste la mejoría y es dado de alta contando 4' de tiempo de hemorragia y 158.400 plaquetas.

He aquí un caso en que la esplenectomía ha tenido poco éxito, aunque, sin embargo, es indudable que las manifestaciones clínicas de ser permanentes han pasado a aparecer únicamente durante ciertos procesos infectivos intercurrentes. El fracaso previo obtenido con los esteroides ya nos anunciaba que la esplenectomía podía ser ineficaz, aunque como decíamos no se trata de una relación constante.

Hemos revisado la literatura en busca de resultados en la esplenectomía en otros casos de púrpura inmunotrombocitopénica y anemia inmunohemolítica inútilmente, aunque con respecto a la anemia hemolítica adquirida con anticuerpos demostrables con la prueba de Coombs, ya sabemos que la extirpación del bazo suele ser ineficaz en la mayoría de los casos (*).

En cuanto a la *púrpura trombocitopénica trombótica* descrita por ALTSCHULE, la cual parece hoy integrable dentro de las collagenosis, es afección extraordinariamente grave, aunque en determinadas ocasiones ha remitido pasajeramente con la esplenectomía y la administra-

ción de la ACTH. La frecuencia con que se ha visto asociada al lupus eritematoso disseminado inclina a algunos autores a considerarla entre las enfermedades del colágeno, como decíamos (LASCIO, ALVAREZ y DELDMAN). No contamos con ninguna experiencia desde el punto de vista quirúrgico.

Tampoco es fácil que veamos en el ambiente en que nos movemos casos de *púrpura trombopénica ocasionados por hipersensibilidad a ciertos alimentos y drogas*. Estas púrpuras, desencadenadas por la acción de ciertos alimentos (jugos de naranja y limón, pescados, leche de vaca) y de ciertas drogas, constituyen verdaderos casos de naturaleza alérgica en el sentido de TZANK. AKROYD y LÓPEZ GARCÍA han demostrado la existencia de aglutininas y precipitinas antiplaqueta, respectivamente, provocadas por el sedormid y la quinidina. Acaso se produzcan por mecanismo análogo al de éstas otras púrpuras, como la misma de Werlhof, pues ya sabemos la importancia que ha adquirido la tesis de explicarla a partir de factores trombocitolísinicos circulantes en el plasma. Ni que decir tiene que su tratamiento será conservador y orientado hacia la desensibilización.

Contamos con varios casos esplenectomizados en los que entre el cortejo sindrómico de su afección primitiva provocadora de un *hiperesplenismo* surgió una trombopenia purpurizante y otras formas hemorrágicas. Varios síndromes bantianos, un síndrome de Felty, una tuberculosis esplénica, etc. En todos ellos se logró con la esplenectomía una elevación de los porcentos de plaquetas, pasada la obligada reacción hipertrombocitaria del postoperatorio inmediato, y la desaparición de las petequias.

En cuanto a la *púrpura trombocitolítica esplenógena de Kaznelson*, hoy día se duda mucho de su individualidad, y más bien se cree puedan ser casos de enfermedad de Werlhof en los que el componente esplenomegálico sería más acusado. Estos casos fueron punto de partida para la teoría esplenógena de KAZNELSON en el desarrollo de la púrpura trombopénica idiopática. Los resultados de la esplenectomía serán sin duda inmejorables.

Independientemente de los casos de trombopenia del recién nacido de carácter aplásico, existen *púrpuras trombopénicas del recién nacido de carácter inmunológico*, con un número normal o aumentado de megacariocitos en la médula, como un síntoma más dentro de una eritroblastosis fetal, o más frecuentemente por padecimiento de la madre de una púrpura trombopénica con paso de anticuerpos antiplaqueta a través de la placenta. En las embarazadas con enfermedad de Werlhof aguda o crónica descubierta en los cinco primeros meses del embarazo nos decidiremos a practicar la esplenectomía, logrando disminuir o hacer desaparecer las hemorragias del embarazo y del parto, así como las manifestaciones trombocitopénicas que pueden presentar el niño al nacer.

(*) Véase "Cirugía de las anemias hemolíticas". CARLOS MORENO GONZÁLEZ-BUENO y JULIO MUÑOZ. REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA, tomo LXIII, núm. 6, 1956.

Púrpuras amegacariocíticas.—En un segundo apartado reuníamos las trombopenias amegacariocíticas, la mayoría de las cuales son de índole congénita y se manifiestan en los primeros años de la vida, como por ejemplo, en el síndrome de Fanconi, en la trombocitopenia hipoplásica congénita descrita por STEFANINI y cols. o en la lúes y en la leucemia aguda congénitas. No obstante, en muchos otros casos la trombopenia amegacariocítica surge más adelante en virtud de una depresión de la actividad medular por infecciones, intoxicaciones, rayos X, etcétera, o ya por desplazamiento del elemento trombocitopoyético por el anidamiento de un tejido extraño (linfossarcoma, reticulosarcoma, mieloma, leucemias, metástasis neoplásicas, etcétera).

Revisando nuestras historias hemos encontrado dos casos de *síndrome de Fanconi* con púrpura y amegacariocitosis a clasificar entre las aplásicas. He aquí el resumen de sus historias:

Caso núm. 9. María D. H., de doce años. Sin antecedentes. Hace dos años, a raíz de una neumonía, comienza a tener astenia, anorexia y disnea progresivas. Pálidez intensa. Epistaxis muy copiosas, hasta encontrar sólo en una ocasión medio millón de hematíes. Se hacen hasta unas treinta transfusiones seguidas. Persisten las epistaxis y últimamente hematemesis. Nunca ha tenido ictericia. Normalidad en el resto de los aparatos.

Enferma muy pálida. Escleróticas con limbo azul, efélides en cara y manchas acrómicas en cuello de aspecto vitiliginoso. Soplo anémico en punta. No se palpa hígado ni bazo. Falange supernumeraria en dedo pulgar de la mano derecha. Rumper-Leede negativo.

En sangre, 1.720.000 hematíes con 21 por 100 Hb. Valor hematocrito de 15. Intensa anisocitosis por microcitos con abundantes macrocitos discrómicos y policromatófilos marcados. Diez eosinófilos en la fórmula. Tiempo de hemorragia de 4' 30" y 6' de tiempo de coagulación. No se ven plaquetas.

La médula ósea esternal demostró tener marcado aumento de grasa. La porción blanca demuestra intensísima celularidad con formas reticulares intercaladas. Porción roja con abundante celularidad y eritroblastos y macroblastos hiperocrómicos. Serie granulocítica exigua e inmadura; células plasmáticas y reticulares aumentadas y gran cantidad de mastocitos.

Con transfusiones repetidas previas se practica la esplenectomía en 15-VI-51, extirpándose un bazo pequeño sin adherencias. Histológicamente se demuestra hiperplasia linfóide con grandes centros germinativos en los folículos. Cordones anchos. Evoluciona muy bien y es dada de alta a los ocho días.

Caso núm. 10. Angel N. H., de diez años. Por cualquier causa se le producían cardenales. Hace unos meses tuvo un proceso febril anodino y a los quince días una epistaxis muy intensa. Después otras, necesitando en una de ellas transfusión de sangre.

Muy pálido, con extrabismo convergente. Desdoblamiento del segundo tono pulmonar. Se palpa hígado a un través de dedo. Rumper-Leede muy positivo.

En sangre, 1.850.000 hematíes con 32 por 100 Hb. Intensa anisocitosis, de predominio microcítico, de aspecto hipocromo. No se ven plaquetas; en repetidas determinaciones, tiempo de hemorragia de 30' y 4' de tiempo de coagulación.

En la punción esternal, celularidad muy disminuida, no objetivándose megacariocitos con reticulofibrosis muy marcada.

No encontrando mejoría con el tratamiento conservador y las repetidas transfusiones, en 14-XII-51 se

practica la esplenectomía. El bazo era pequeño y con aspecto y consistencia normales. Histológicamente se trata de un bazo con multitud de folículos con centros germinativos. Cordones estrechos y senos amplios llenos de células, de tal modo que su luz no se apreciaba.

Aunque subjetivamente se encuentra muy bien, el tiempo de hemorragia sigue siendo de 30' y los hematíes bajan a 1.210.000, empezándose a ver algunas plaquetas.

A pesar del pronóstico infausto de los enfermos con síndrome de Fanconi y de su rebeldía a todas las terapéuticas mieloestimulantes, uno de estos casos, el primero, respondió admirablemente a la esplenectomía, comprobándose su buen estado, años más tarde, repetidas veces.

Del segundo caso no hemos podido obtener información.

No conocemos de cerca ningún caso afecto del cuadro descrito por STEFANINI con el nombre de *trombopenia hipoplásica congénita*, en el que a una trombopenia amegacariocítica se suelen asociar otras anomalías, también congénitas, como la luxación de cadera, ausencia de los huesos del antebrazo, etc.

Entre las púrpuras amegacariocíticas que presentan *carácter adquirido*, se pueden agrupar múltiples cuadros con significación y etiología dispares que, provocando un reblandecimiento o un desplazamiento medular, desembocan en la aparición de manifestaciones propias de la incapacidad mieloide, y entre ellas de la extirpe megacariocítica. No en todos los casos, naturalmente, pero sí en aquellos en que clínicamente se demuestra que el bazo, en razón de su gran esplenomegalia, está constituyendo una parte muy activa, se debe intentar cambiar el signo evolutivo del proceso mediante la esplenectomía. Esta acción será más eficaz en el caso de que el proceso primitivo esté radicado en el mismo bazo.

En las púrpuras trombopénicas graves motivadas por infecciones, el tratamiento será el de la enfermedad causal y sintomático (antibióticos, ACTH, ácido fólico, transfusiones ricas en plaquetas, etc.). Entre dos casos de kala-azar que fueron esplenectomizados en nuestro Servicio, y que presentaban púrpura, en uno de ellos se logró la desaparición de la misma, aunque es de suponer que en estos enfermos la trombopenia se produzca más bien por la acción esplenógena que tóxica, provocándose una exaltación del retículo esplénico.

Las púrpuras de naturaleza tóxica son cada día menos frecuentes en razón de que los arsenobenzoles y las sales de oro se emplean cada vez menos. El empleo de los modernos crisoterápicos y el tratamiento con BAL las han hecho desaparecer prácticamente. La trombopenia por el benzol constituye una verdadera enfermedad profesional y suele asociarse a una grave anemia aplásica, continuando la evolución del proceso aun por muchos años después de retirado el enfermo del contacto con el tóxico.

En virtud de la hipersensibilidad al radical nitrobenzénico de la cloromicetina por parte de la médula ósea, se han visto casos de púrpura

trombopénica después de la administración prolongada de dicha droga. Muy recientemente, BECKETT y FOXELL comunican la observación de depresiones medulares selectivas de la producción de plaquetas con aparición de púrpuras debidas a la terramicina.

Recogemos una púrpura trombopénica amegacariocítica por una aplasia primaria de la médula ósea selectiva para la fracción megacariocítica como en los casos descritos por MATOH y MUNDE de megacariocitopenia aislada con normalidad de las series mieloide y eritroide, sino injertado en un cuadro de panmielotiposis.

Caso núm. 11. Agustín M. M., de veinticuatro años. Paludismo hace nueve años. Desde hace dos, marcada anorexia progresiva, astenia y disnea de esfuerzo, zumbidos de cabeza, mareos, moscas volantes y ligero tinte amarillento de los ojos. Es tratado con B₁₂, vitamina C y K y transfusiones de sangre al aparecerle gingivorragias intensas y repetidos brotes petequiales.

Muy pálido, con pequeñas adenopatías inguinales, axilares y submaxilar, todas rodaderas. No se palpa hígado ni bazo. Rumper-Leede positivo.

En sangre, 1.400.000 hematíes con 34 por 100 de Hb. Valor hematocrito de 15. Anisocitosis intensa con predominio microcítico. Resistencia globular disminuida. Leucocitos, 1.000, con 18 en cayado. Plaquetas, 15.400 (11 por 1.000). Tiempo de hemorragia de 6' y tiempo de coagulación de 11'. La retracción del coágulo se inicia a las dos horas y media.

En orina, urobilina de tres cruces. Urobilinógeno, 2,81 miligramos en veinticuatro horas.

En heces, urobilinógeno, 130,09 mg. en veinticuatro horas.

Prueba de Coombs directa muy positiva.

Por punción esternal, celularidad casi normal con megacariocitos casi inexistentes.

En 23-VI-54 es esplenectomizado, encontrándose moderadamente aumentado de tamaño, con adherencias, con gran hemorragia de la herida operatoria y del lecho esplénico, teniendo que transfundirse 2.500 c. c. de sangre. Fallece en el mismo día. Histológicamente se trata de un bazo de trabéculas normales y abundante componente linfóide.

En el anterior caso no se pudo observar la respuesta a la esplenectomía, por tanto; pero sin duda se trata de enfermos que por su pésimo estado no soportan ninguna medida quirúrgica.

Entre las púrpuras amegacariocíticas por desplazamiento contamos con un interesante caso de reticulosarcoma, posiblemente primitivo del bazo, en el que se ha obtenido de momento un excelente resultado, a pesar del poco tiempo transcurrido desde la intervención.

Caso núm. 12. Gabriel A. V., de treinta y dos años. Anginas frecuentes. Hace un año, dolor intenso en hipocondrio izquierdo, teniendo que guardar cama y notando la presencia de una tumoración en la misma zona. A partir de este momento pesadez de estómago, meteorismo, anorexia etc., notando que sudaba mucho más que lo habitual. Va notando que aumenta la tumoración e ingresa en el hospital de Córdoba, diagnosticándole de enfermedad de Banti, tratándole con vitaminas, arsenicales y extractos hepáticos, mejorando. En la actualidad persiste el mismo cuadro, si bien le salen además con frecuencia manchas y cardenales.

Constitución normal. Microangioma en párpado superior derecho. No se palpan adenopatías. Gran esplenomegalia, que llega a línea umbilical. Hígado normal a la palpación.

En sangre, 4.240.000 hematíes con 85 por 100 de Hb. Leucocitos, 3.700. En la fórmula leucocitaria, 63 neutrófilos y 18 cayados. Plaquetas, 19.500. Pruebas de la función hepática, normales. Colinesterasa = 393 mm², CO₂/100 mm³ de suero. Tiempo de Quick = 35"/53" = 66 por 100. Tiempo de hemorragia de 6' 10" y tiempo de coagulación de 5'.

En orina, urobilina de dos cruces.

El mielograma dice: Médula muy escasa con grasa marcadamente aumentada con celularidad notablemente disminuida. Megacariocitos escasos, algunos inmaduros.

La observación de extensión de sangre, con presencia de algunos mielocitos y plaquetas de tamaño desigual, hace pensar (aunque no se ha encontrado ninguna célula roja nucleada) en la posible naturaleza mieloide de la esplenomegalia, sobre todo por el contraste con el estado hipoplástico de la médula.

Sin embargo, en la punción esplénica no se encuentra base para sospechar la metaplasia mieloide, llamando la atención la presencia de mastocitos, aunque en cantidad no muy grande.

En 3-VI-57 es esplenectomizado. Se trata de un enorme bazo (3.700 kg.) con firmes adherencias a diafragma, estómago y colon transversal. Hay adenopatías en el mesenterio y se toma un ganglio para examen.

A los siete días de operado, 577.000 plaquetas. Tiempo de coagulación de 2' 30" y tiempo de hemorragia de 1' 30". Tiempo de Quick, 35"/53" = 66 por 100. Leucocitos, 20.000 y 91 polinucleares, persistiendo fiebre alta. A los veinte días, 270.000 plaquetas. Tiempo de coagulación de 5' y tiempo de hemorragia de 3'. Leucocitos, 8.000, con 72 polinucleares, siendo dado de alta.

Estudio histopatológico: Bazo con superficie y sección en la que se ven numerosos nódulos blanquecinos, redondeados y confluentes, bien separados del tejido sano. Conserva sólo un anillo subcapsular de sustancia esplénica normal, estando sustituido el resto por una tumoración reticulosarcomatosa bastante madura que se rodea de intensa reacción esclerosa. Crece en sabanas más o menos densas de células reticulares displásicas con abundantísimas mitosis. No hay eosinófilos ni células de Stenberg. Se trata de un reticulosarcoma probablemente primitivo. El ganglio no está afecto y muestra sólo invasión por grasa y fibrosis.

RESUMEN.

En el presente trabajo hemos reunido 12 casos del sugestivo síndrome púrpura trombopénica. En primer lugar, siete enfermos encuadrados perfectamente en el "morbus maculosus hemorrhagicus" descrito por WERLHOF, incluido uno en que probablemente el benzol actuó como factor tóxico coadyuvante. En todos ellos se obtuvo la curación clínica duradera, salvo en uno, que aunque mejoró extraordinariamente, ha tenido después dos pasajeros brotes petequiales. Y junto con éstos, e integrando el grupo de las llamadas púrpuras trombopénicas megacariocíticas, una trombopenia idiopática asociada a anemia inmuno-hemolítica, en el que la esplenectomía logró únicamente mejorar el cuadro y reducirlo a una especie de estado latente, surgiendo sólo en el curso de determinados procesos infectivos intercurrentes. Por tanto, en todos estos casos la ablación del bazo estará perfectamente indicada, siendo preferible operar únicamente en los cuadros crónicos y fuera de las reagudizaciones, preparando a estos enfermos con transfusiones a ser posible ricas en plaquetas y con esteroides;

en vista de que las transfusiones de plaquetas casi nunca son realizables, se han obtenido resultados sorprendentes en las hemorragias masivas con la inyección de fibrinógeno (3 a 8 gr.), a pesar de que la cuantía de éste no estaba disminuída en los enfermos inyectados, por lo que se piensa que no es el fibrinógeno el elemento activo, sino algún otro componente no conocido de la fracción I.

En general, en las formas agudas de púrpura trombopénica idiopática se emplearán exclusivamente los esteroides, y de éstos, como decíamos, el ACTH; pero si pasados unos meses no hay remisión del cuadro, se impondrá la esplenectomía. El empleo de la hormona es útil también en las formas crónicas en la preparación preoperatoria, reduciendo el tiempo de hemorragia y la fragilidad vascular.

Para completar el estudio hemos agregado cuatro casos encuadrados en el apartado púrpura trombopénica amegacariocítica, dos de síndrome de Fanconi entre las formas congénitas y otros dos casos entre las adquiridas, una aplasia primaria y un reticulosarcoma esplénico de carácter aplásico y por desplazamiento, respectivamente. Los resultados no han sido uniformes, pero algunos de ellos han evolucionado sorprendentemente y nos han servido para justificar el empleo de la esplenectomía en los mismos ante el fracaso de todas las medicaciones mieloestimulantes. Naturalmente, nos serán muy útiles como coadyuvantes las transfusiones de sangre, sobre todo las ricas en plaquetas, desapareciendo la tendencia hemorrágica durante unos días. Las transfusiones directas de sangre de policitémicos son también muy útiles, pero difíciles de llevar a la practica ya que no disponemos hoy en día de buenos medios para la conservación de suspensiones de plaquetas.

En cuanto a la técnica de la esplenectomía, nada nuevo tenemos que añadir a lo ya de sobra conocido. La ablación del bazo no suele ser laboriosa en la mayoría de los casos, pues se trata de bazos poco o nada aumentados de tamaño y sin adherencias por periesplenitis. Los cuidados preoperatorios especiales se reducen a la administración de ACTH, la cual se puede utilizar en cualquier tipo de enfermo con púrpura trombopénica (salvo en las contraindicaciones específicas de la hormona), a razón de hasta 50 miligramos por día en los niños y hasta los 100 miligramos en el adulto, en cuatro inyecciones diarias. Una vez practicada la intervención se suprime paulatinamente en tres días a fin de prevenir los efectos tromboembólicos. Después de la operación se produce la obligada reacción hipertrombocitaria, leucocitaria y febril. Las plaquetas llegan a cifras de hasta 600.000 y aún más por mm³, persisten muy elevadas durante una temporada y al mes aparecen normales o algo por debajo de los porcentos habituales. Algunos autores aconsejan la administración de heparina en todo esplenectomizado que rebase el millón de plaquetas. Las probabilidades de tener

que resignarse a practicar la ligadura de la esplénica por la existencia de un bazo bloqueado inextirpable no se nos ha dado, y creemos muy remota la necesidad de hacerlo en los enfermos con púrpura trombopénica.

CONCLUSIONES.

La esplenectomía tiene una indicación electiva en la púrpura trombopénica idiopática de Werlhof de carácter crónico, obteniéndose curaciones clínicas en el 85 por 100 de los casos. Todos los enfermos serán preparados con ACTH y transfusiones de sangre a ser posible rica en plaquetas.

En la púrpura trombopénica idiopática aguda, la esplenectomía como intervención de urgencia ya no tiene papel. Unicamente los casos resistentes a la acción de los esteroides por espacio de más de seis meses serán intervenidos, obteniéndose buenos resultados.

Contra la púrpura trombopénica trombótica estamos desarmados, aunque se han obtenido por algunos autores remisiones pasajeras con los esteroides y la esplenectomía.

En las púrpuras trombopénicas secundarias a un hiperesplenismo en las que el bazo espleno-megálico ejerce su perniciosa triple acción, la esplenectomía será eficazísima.

En la trombopenia neonatal por madre afectada de enfermedad de Werlhof aguda o crónica, se practicará la esplenectomía como terapéutica profiláctica, siempre que el embarazo transcurra en la primera mitad del mismo, desapareciendo las hemorragias de la madre y previniendo o aminorando la púrpura del recién nacido.

En las púrpuras amegacariocíticas la esplenectomía estará indicada en algunos casos por aplasia primaria o secundaria a infecciones que cursan con exaltación del retículo esplénico, por leucemias, síndrome de Fanconi, reticulosarcoma, etc. Los resultados son muy variables.

En otras púrpuras trombopénicas de carácter ya megacariocítico, como las debidas a una hipersensibilidad a ciertos alimentos o drogas, o ya amegacariocíticas, por infecciones, intoxicaciones, rayos X, etc., la esplenectomía no tiene ninguna indicación.

BIBLIOGRAFIA

- DAMESHEK, W. y MILLER, E. B.—Blood, 27, 51, 1946.
ELLIOTT, R. H. E.—Proc. Inst. Med., 16, 330, 1947.
EVANS, R. S. y DUANE, R. T.—Blood, 4, 1, 196, 1949.
DOAN, CH., A.—Ann. Int. Med., 311, 967, 1949.
PERIANES, C. J.—Rev. Clin. Esp., 37, 46, 1950.
GRIFFITH, A. y CRONE, R. I.—Surgery, 27, 922, 1950.
MILLER, E. M. y HAGEDORN, A. B.—Anales de Cirugia, 10, 1, 997, 1951.
LÓPEZ GARCIA, E. y SAINZ MAZA, R.—Rev. Clin. Esp., 43, 419, 1951.
EVANS, R. S. y cols.—Arch. Int. Med., 87, 48, 1951.
ARJONA, E., SEGOVIA, S. M., ORTEGA, N. A. y PERIANES, C. J.—Rev. Clin. Esp., 60, 25, 1953.
JIMÉNEZ DIAZ, C.—Lecciones Patol. Med., tomos IV y VII.
HARRINGTON, W. S. y cols.—Ann. Int. Med., 38, 433, 1953.
STEFANINI, M.—Arch. Int. Med., 95, 543, 1953.
ELLIOTT, R. H. e HYMAN, G. A.—Surgery, 36, 610, 1954.
VERDEJO, V. J.—Rev. Clin. Esp., 1, 53, 1954.
ELLISON, D. J. y LLOYD, D. C.—Brit. Med. J., 4, 888, 1954.

- PEDRO PONS, A. y FARRERAS, V. P.—Pat. y Clin. Med., tomo V.
STEFANINI, M. y CAMPBELL, E. W.—V Cong. Int. Med., 42, 3,
1954.
LASCIO, M. H., ALVAREZ, A. y DEIDMAN, F.—Ann. Int. Med.,
42, 2, 1955.
ORREBAUGH y COLLIER.—Surgery, 37-5, 858, 1955.
STEFANINI, M.—Arch. Int. Med., 95, 543, 1955.
BACKETT, A. G. y FOXELL, A. V. H.—Lancet, 6.873, 1955.
ORTEGA NUÑEZ, A.—Rev. Clin. Esp., 283, 59, 1956.
KNEPPER, P. A. y cols.—Surg. Gyn. Obst., 769, 6-103, 1956.

SUMMARY

Splenectomy is the indication of choice in Werlhof's Idiopathic Thrombocytopenic Purpura of chronic nature. Clinical cures are attained in 85 % of cases. All the patients should be prepared with ACTH and transfusions of blood which, if possible, should be rich in platelets.

In acute Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, splenectomy is of no avail as a surgical operation. Only those cases resistant to the action of steroids for a period longer than six months should be operated upon; good results are then attained.

There is no effective treatment for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, though transient remissions have been attained by some writers with steroids and splenectomy.

In cases of Thrombocytopenic Purpura secondary to hypersplenism in which splenomegaly exerts its threefold harmful action, splenectomy will be extremely effective.

In Neonatal Thrombocytopenia due to the presence of acute or chronic Werlhof's disease in the mother, splenectomy will be performed as prophylactic treatment, provided that it is done within the first half of the gestation period. The mother's haemorrhages disappear and the newborn baby's purpura is prevented or diminished.

In Amegakaryocytic Purpura splenectomy will in some cases be indicated by aplasia, primary or secondary to infections attended with excitation of the splenic reticulum, by leukaemia, Fanconi's syndrome, reticulum cell sarcoma, etc. Results are extremely variable.

In the other types of Thrombocytopenic Purpura of megakaryocytic nature, such as those due to hypersensitivity to certain foods or drugs, or of amegakaryocytic nature, due to infections, intoxications, x-rays, etc., there is no indication whatsoever for splenectomy.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Milzentfernung hat eine elektive Indikation bei chronischen Fällen von idiopathischer thrombopenischer Purpura von Werlhof und in 85 % der Fälle wird eine klinische Genesung erzielt. Alle Patienten sind einer Vorbehandlung mit ACTH und Bluttransfusionen, womöglich reichhaltig an Blutplättchen, zu unterziehen.

Die Milzexstirpation als chirurgischer Eingriff bei akuter idiopathischer thrombopenis-

cher Purpura hat keinen Zweck. Bloss diejenigen Fälle, die nach über 6 monatelanger Behandlung mit Steroiden keine Besserung aufweisen, können einer Operation unterzogen werden und gute Erfolge erbringen.

Der thrombotischen thrombopenischen Purpura stehen wir waffenlos gegenüber, wenn gleich von einigen Autoren über flüchtige Remissionen durch Splenektomie berichtet wurde.

Bei der sekundären thrombopenischen Purpura als Folgeerscheinung eines Hypersplenismus, und bei welcher die Megalosplenie ihre dreifache perniziöse Wirkung ausübt, ist die Splenektomie von grösstem Erfolg begleitet.

Bei der neonatalen Thrombopenie durch Werlhof'sche Erkrankung, akut oder chronisch, der Mutter, ist eine Splenektomie als prophylaktische Therapie durchzuführen, vorausgesetzt, dass die Purpura in der ersten Hälfte der Schwangerschaft in Erscheinung tritt. Die Blutungen der Mutter verschwinden und die Purpura des Neugeborenen wird abgeschwächt oder sogar verhindert.

Eine Splenektomie bei amegakaryozytischer Purpura hat ihre Indikation in einigen Fällen von primärer oder sekundärer Aplasie, die als Folgeerscheinung von Infektionen mit stark gesteigerter Aktivität des lienalen Retikulums auftritt, bei Leukämien, Fanconi Syndrom, Retikulosarkom, usw. Die Resultate sind sehr verschieden.

Bei allen übrigen thrombopenischen Purpura, seien sie nun von megakaryozytischem Charakter wie Überempfindlichkeit gewissen Nahrungsstoffen oder Pharmaka gegenüber, oder auch amegakaryozytischer Natur, durch Infektionen, Intoxikationen, Roentgenstrahlen, usw., verursacht, ist eine Milzentfernung nicht angezeigt.

RÉSUMÉ

La splénectomie a une indication élective dans la Purpura Thrombopénique idiopathique de Werlhof de caractère chronique, obtenant des guérisons cliniques dans le 85 % des cas. Tous les malades seront préparés avec ACTH et des transfusions sanguines, si possible riche en plaquettes.

Dans la Purpura Thrombopénique la splénectomie comme intervention chirurgicale ne joue plus aucun rôle. On interviendra uniquement les cas résistants dans l'espace de plus de 6 mois à l'action des stéroïdes, obtenant de bons résultats.

Nous sommes désarmés contre la Purpura Thrombopénique Thrombotique quoique certains auteurs aient obtenu des remissions passagères avec les stéroïdes et la splénectomie.

Dans la Purpura Thrombopénique secondaire à un hypersplénisme, où la rate splénomégaly joue sa pernitiieuse triple action, la splénectomie sera très efficace.

Dans la Thrombopénie néonatale par mère atteinte de maladie de Werlhof aigüe ou chronique, on pratiquera la splénectomie comme thérapeutique prophylactique si toutefois la grossesse se trouve dans sa première moitié, disparaissant les hémorragies de la mère et prévenant ou amoindrissant la purpura du nouveau-né.

Dans les Purpuras Amégacaryocytiques la splénectomie sera indiquée dans certains cas par aplasie, primaire ou secondaire aux infections avec exaltation du réticule splénique, par leucémies, syndrome de Fanconi, réticusarcome, etc. Les résultats son très variables.

Dans d'autres Purpuras Thrombopéniques de caractère soit mégacaryocytique ou bien les dues à une hypersensibilité à certains aliments ou drogues, ou bien amégacaryocytiques par infections, intoxications, rayons X, etc., la splénectomie n'a aucune indication.

TRATAMIENTO DE LA PERIARTRITIS ESCAPULO-HUMERAL CON LA ALFA-QUIMOTRIPSINA

J. PUIG LEAL, P. FERNÁNDEZ DEL VALLADO
y J. GIJÓN BAÑOS.

Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas.
Centro Oficial de Reumatología.
Director: Profesor C. JIMÉNEZ DÍAZ.

La periartritis escapulo-humeral, enfermedad que fué separada en 1872 como tal entidad clínica por DUPLAY, al demostrar en los enfermos con limitación de movimientos y dolores en el hombro que los tejidos periarticulares estaban reemplazados por un tejido fibroso muy resistente, estando la articulación escapulo-humeral intacta.

En los exámenes anatomopatológicos se observa en la bolsa subacromio-deltoides la existencia de bridas y pequeñas bandas fibrosas que adhieren la superficie profunda del deltoides a la cabeza humeral y suprimen de este modo toda posibilidad de desplazamiento entre estos planos.

CODMAN demostró que estas adherencias no existen más que en la porción subdeltoides de la bolsa, mientras permanece libre la porción subacromial.

La periartritis escapulo-humeral afecta, pues, fundamentalmente lo que DE SEZE denomina segunda articulación del hombro.

En cuanto al origen de estas lesiones es muy discutido, admitiéndose generalmente que son secundarias a lesiones tendinosas de los músculos rotadores de carácter degenerativo. Otras

veces es suficiente una prolongada inmovilización (secuelas de traumatismos, neuralgias cervico-braquiales, afecciones viscerales, hemiplejías, afecciones neuromusculares, etc.) para que aparezca la periartritis.

En los casos en que estas lesiones no son tan intensas, pueden regresar con tratamientos conservadores, mientras que cuando la bursitis aparece secundariamente a uno de los procesos anteriores se originan los cuadros anatomopatológicos, cuyo estadio final es lo que llamamos en la clínica periartritis anquilosante de la escuela francesa u hombro congelado de los anglosajones.

En la clínica, los enfermos se nos presentan generalmente ya con limitación más o menos intensa de los movimientos del hombro, condicionada en un principio por el dolor y después mantenida por el círculo vicioso:

Dolor-limitación-anquilosis-dolor...

hasta llegar un momento en el cual todos los movimientos del hombro están limitados, realizándose los del brazo a expensas de la escápula.

En reumatología son estos casos de hombro congelado los que con más frecuencia se presentan, dado que en general la mayoría de los enfermos no valoran lo suficiente sus dolores en el hombro y hasta que no aparece la dificultad para los movimientos, es decir, cuando está comprometida la función del hombro, no vienen a la consulta. Estos casos son los de más difícil tratamiento por haberse ya formado adherencias en la bolsa subacromio-deltoides, que impiden los movimientos, bloqueando la articulación aunque los dolores hayan disminuído notablemente o incluso desaparecido.

En los enfermos de hombro congelado que ya no tienen dolor, pero en los cuales persiste la limitación de los movimientos del hombro, era muy arduo el tratamiento, ya que no se conseguía una recuperación total de la función sino a costa de gran perseverancia en los tratamientos fisioterápicos.

Recientemente han aparecido en la literatura algunos trabajos sobre el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas por medio de enzimas proteolíticas con resultados prometedores, como los descritos por BARCELÓ y SANS SOLA en las periartritis, al observar que en estos casos desaparecen las adherencias fibrosas de la bolsa subacromio-deltoides por la acción de enzimas proteolíticas del tipo de la tripsina.

La tripsina es un enzima proteolítico del páncreas del tipo de las endopeptidasas, que son fermentos capaces de romper las uniones peptídicas de los aminoácidos de las proteínas dentro de las mismas moléculas proteicas, fraccionándolas en pequeñas porciones. Las endopeptidasas que tienen mayor importancia en el metabolismo humano son la pepsina, la tripsina y la quimotripsina.