

gen der Hornhaut berichtet; bei einem war eine Agammaglobulinämie zu verzeichnen. Durch das Studium des Proteinogrammes dieser Fälle wird bestätigt, wie es auch bei den in der Literatur veröffentlichten der Fall ist, dass bei dieser Erkrankung eine Dysproteinämie mit Tendenz zur Erhöhung von Alpha-₂-und Betaglobulin mit gelegentlichem Fall im Gammaglobulin besteht.

RÉSUMÉ

Présentation de deux cas de Gargoylisme (syndrôme de Pfaundler-Hurler) sans altérations cornéales, dont un avec agamma-globulinémie. L'étude de leur protéinogramme et de celui d'autres cas publiés, permet de démontrer l'existence, dans cette maladie, d'une dysproteinémie avec tendance à l'augmentation des globulines alpha₂ et beta et parfois diminution de la gamma.

TRATAMIENTO DEL MIXEDEMA CON L-TRIYODOTIRONINA

J. HIGUERA, I. DURÁN y D. SALVATIERRA.

Cátedra de Patología General. Facultad de Medicina de Granada.

Profesor Encargado: J. DE LA HIGUERA ROJAS.

A medida que se va avanzando en el conocimiento de la actividad tiroidea, de sus interrelaciones y, ante todo, desde el punto de vista clínico y de la multiplicidad de sus hormonas, el problema que plantea el tratamiento de los estados distiroideos hiper o hipofuncionales es cada día más complicado.

Si bien ante este avance cada vez se tiende más al empleo de los compuestos totales de tiroides en los enfermos hipofuncionales primarios, hemos creído de interés comparar las respuestas clínicas y biológicas de la T. S. H., tiroxina y l-triyodotironina en la enferma cuya historia se señala:

E. O. F., de cuarenta y seis años, casada, de Motril (Granada). Siete hijos viven sanos. Dos abortos de tres meses. Padre, muerto (¿hipertensión?). Madre, vive sana. Marido, vive sano.

No refiere enfermedades anteriores, salvo las propias de la infancia.

Ingresa por vez primera en nuestro Servicio de Patología General del Hospital Clínico de San Cecilio el 7 del XI del 1956 presentando el siguiente cuadro:

Hasta hace cuatro años se encuentra normal; desde entonces comienza a notar astenia y "falta de energías" para comenzar cualquier quehacer. Dos-tres meses después aparecen cefaleas de tipo frontal, irradiándose por ambas zonas parietales, casi continuas, y que persisten en la actualidad. Más adelante nota "hinchazón" por todo el cuerpo, progresiva, más llamativa en facies y extre-

midades. Al mismo tiempo se va haciendo muy sensible al frío, incluso con temperaturas ambientales normales (Motril posee un clima subtropical), y observa que el pelo se le va cayendo, llegando a desaparecer el vello axilar y pubiano. La piel del dorso de las manos y de las piernas se ha tornado áspera y quebradiza.

En el transcurso de este tiempo (cuatro meses) se ha vuelto cada vez más apática, lenta y perezosa para cualquier trabajo, y está somnolienta durante todo el día. La libido se ha abolido.

En circulatorio: Ha aparecido disnea de esfuerzo.

En respiratorio: Tos escasa (existía antes del comienzo).

En digestivo: Se han hecho pesadas las digestiones. Bien de vientre.

En urinario: Oliguria desde el comienzo.

En genital: Ultimamente hipomenorrea y arritmia menstrual.

La exploración nos mostró entonces: Hábito mixedematoso, especialmente marcado en facies, labios y manos. Piel típicamente hipotiroidea, llegando a simular ictiosis de grandes escamas en piernas.

Alopecia regular e intensa. Ausencia de vello. Coloración amarillenta de piel. Discreta palidez de mucosas. No exoftalmos clínico (Gräfe, Leyden-Móbius y Dalrymple, negativos).

Macroglosia. Papillas normales. Faringe normal. No adenoinfartos. *No bocio*. Es muy tranquila, lenta en las respuestas, que son siempre correctas. Bradilitalia, voz grave, sin llegar a ronca. Hipogeausia.

El aparato respiratorio es normal a la percusión y auscultación. Los tonos cardíacos son apagados y la frecuencia lenta (63 p. p. m.). La tensión arterial, 7,5/12.

El abdomen blando, depresible; no puntos dolorosos; no se palpa hígado ni bazo aumentados.

En cuello no se palpa tiroides. Béclard y Marañón, negativos. Ambas piernas muestran una piel atrófica e ictiosis, siendo marcado un *edema pretibial* de distinta consistencia que el resto de la infiltración mixedematosas general y que deja fóvea a la presión digital. *No edemas maleolares*.

La sensibilidad es normal, salvo la constante sensación de frío. Los reflejos son apagados.

EXPLORACIÓN COMPLEMENTARIA.

1. Termometría: Axilar, 35,2 a 36° C.
2. Diuresis: 500-600 c. c. cada veinticuatro horas.
3. Peso: 60 kilos.
4. Rayos X. Tórax: Discreto aumento global de la silueta cardíaca.
5. Hemograma: H., 3.500.000. Hb., 65 por 100. V. G., 0,94. L., 7.700. N., 39. F., 10. E., 16. B., 0. M., 5. L., 30. V. de S., 93-126.
6. Examen de orina: pH 6. Densidad, 1.030. Ligeros indicios de albúmina.
7. ECG.: Escaso voltaje en todas las derivaciones. Eje eléctrico a la izquierda. Bradicardia sinusal.
8. EEG.: Ondas de la banda alfa de 8-12 ciclos por segundo de bajo voltaje. Ritmos beta más rápidos en derivaciones anteriores, en las que aparecen ritmos theta.
9. Metabolismo basal: — 52 por 100.
10. Colesterinemia: 330 mg. por 100.
11. Estoftalmometría: O. D., 12 mm. O. I., 12 mm. (Profesor B. CARRERAS MATA).

12. Biopsia de cuero cabelludo: Epidermis muy delgada y disposición irregular de las capas malpighianas. Los haces y fibras colágenas se hallan separados por edemas, observándose fragmentación en algunas zonas. La mucina no es evidente con las coloraciones usuales empleadas. Confirmación diagnóstico mixedema (profesor F. DE DULANTO E.).

13. Resistencia a la conductibilidad eléctrica cutánea: Muy aumentada en todos los puntos.

14. Radiografía lateral de cráneo: Silla turca muy ensanchada.

15. Engel: 82-49-91-71-76-76-91.

16. Thorn (eosinófilos): Con adrenalina, 660-680. Con ACTH, 500-495. Con cortisona, 338-162.

Se la trata con tiroxina (a razón de 1 mg. diario y después 2 mg. diarios), mejorando notablemente de todos sus síntomas clínicos y biológicos, pero sin llegar a la normalidad. Prosigue tratamiento tiroxinico en su casa, realizándolo irregularmente. En febrero ingresa de nuevo en nuestro Servicio, y entonces es tratada con T. S. H. (Amrinón, una ampolla diaria), y no sólo no se obtiene mejoría, sino que se agravan los síntomas clínicos, e incluso los datos de laboratorio se hacen más positivos que antes del tratamiento. Apareciendo síntomas nuevos, tales como el insomnio pertinaz concomitante a la somnolencia. (Véase cuadro adjunto.)

En esta situación iniciamos tratamiento con la l-triyodotironina (*), administrándola en dosis de 100 gammas diarias por vía oral durante veinte días.

La enferma fué experimentando las siguientes variaciones:

1. Al segundo día del tratamiento desaparece por completo la criestesia (hacemos de nuevo hincapié en el hecho de haber observado repetidas veces, y de forma constante, la desaparición de este síntoma en nuestros enfermos hipotiroideos primarios tras la administración de hormonas tiroideas y no con corticoesteroídes, a cuyo déficit atribuía SHEEHAN la criestesia, embotamiento mental, anemia normocítica y alteraciones en ECG. y EEG).

Es de notar la rapidez de la desaparición total de la criestesia concomitante a la desaparición de la hipotermia con sólo 200 gammas de l-triyodotironina (con la tetrayodotiroxina hicieron falta más de semana y media

(*) Agradecemos a la casa Roche la gentileza de haber-nos proporcionado la l-triyodotironina para su experimentación clínica.

con dosis de 1 mg.—ocho días—y 2 mg.—cuatro días— para su total desaparición).

2. A los diez días es muy notable la disminución de la infiltración mixedematoso. La piel cada vez se va tornando más fina y suave, siendo apreciable especialmente este cambio en manos y pies.

3. El pelo ha vuelto a nacer, llegando casi a la normalidad (con Tx. no obtuvimos el menor cambio en este sentido).

4. El estado general, apetito, psiquismo y motilidad se han hecho normales en estos veinte días. La bradilita, voz grave e hipoguesia han desaparecido.

5. Persiste alguna somnolencia, aunque bastante menor que al comienzo del tratamiento.

6. No se han producido cefaleas, exoftalmos, ni ningún otro síntoma disendrocrino.

7. La diuresis permanece normal.

8. No ha habido modificación en la palpación tiroides.

9. La exploración analítica es claramente demostrativa de la mejoría objetiva experimentada por la enferma (véase cuadro I).

Realzamos:

A) *La elevación del metabolismo basal* (de — 58 por 100 a — 3 por 100, cuando a pesar del intenso tratamiento tiroxinico sólo se elevó de — 52 por 100 a — 22 por 100).

B) *La total desaparición del edema pretibial*, que nosotros atribuimos a un mayor efecto frenador sobre adenohipofisis amphofila de la l-triyodotironina sobre la tiroxina. Para WERNER, SPOONER y HAMILTON este efecto se realizaría directamente sobre tiroídes en los estudios realizados sobre enfermos de Graves-Basedow. Asimismo también han desaparecido totalmente las cefaleas de carácter hipofisario.

CUADRO I

	XI-1956	II-1957	III-1957	V-1957
	BASAL	TIROXINA	T. S. H.	T. I. T.
Astenia	+++	—	+++	—
Cefaleas	+++	+	+	—
Criestesia	++++	+	++++	+
Somnolencia	+++	+	+++	—
Insomnio	—	—	++	—
Apatia	+++	+	++	—
Libido	—	—	—	—
Mixedema	++++	++	++++	+
Alopecia	+++	+++	+++	+
Exoftalmos	—	—	—	—
Bocio	—	—	—	—
Número p. p. m.	63.	70-80.	60-65.	80-90.
Tensión arterial	12/7.	13,5/8.	12/7.	13/9.
Edema pretibial	+++	++	+++	—
Temperatura axilar	35-36° C.	36-37° C.	35-36° C.	36-37° C.
Diuresis	500-600 c. c.	1.500-2.000.	1.000-1.500.	1.500-1.800.
Peso	69 kg.	64 kg.	68 kg.	64 kg.
ECG	Muy bajo volt.	Volt. disminuido.	Muy bajo volt.	Volt. casi nulo.
Metabolismo basal	— 52 %.	— 22 %.	— 58 %.	— 3 %.
Colesterinemia	330 mg.	235 mg.	310 mg.	247 mg.
Estatoftalmometría	O. D., 12 mm. O. I., 12 mm.	O. D., 12 mm. O. I., 12 mm.	O. D., 13 mm. O. I., 13 mm.	O. D., 14 mm. O. I., 13 mm.
Resistencia eléctrica cutánea	Muy aumentada.	Aumentada.	Muy aumentada.	Normal.
Engel	82 - 49 - 91 - 71 - 76 - 76 - 91.			85 - 58 - 104 - 115 - 75 - 89.
Thorn	Adre., 660-680. ACTH, 500-485. Cort., 338-162.			Adre., 385-780.
Hemograma	H., 3.500.000. Hb., 65 %. L., 7.700. E., 16 %. V. de S., 93-126.	H., 3.700.000. Hb., 70 %. L., 8.000. E., 10 %.	H., 3.400.000. Hb., 73 %. L., 9.100. E., 7 %. V. de S., 56-96.	H., 4.000.000. Hb., 85 %. L., 7.000. E., 11 %. V. de S., 40-78.

XI - 1956 (I).

II - 1957 (II).

III - 1957 (III).

V - 1957 (IV).

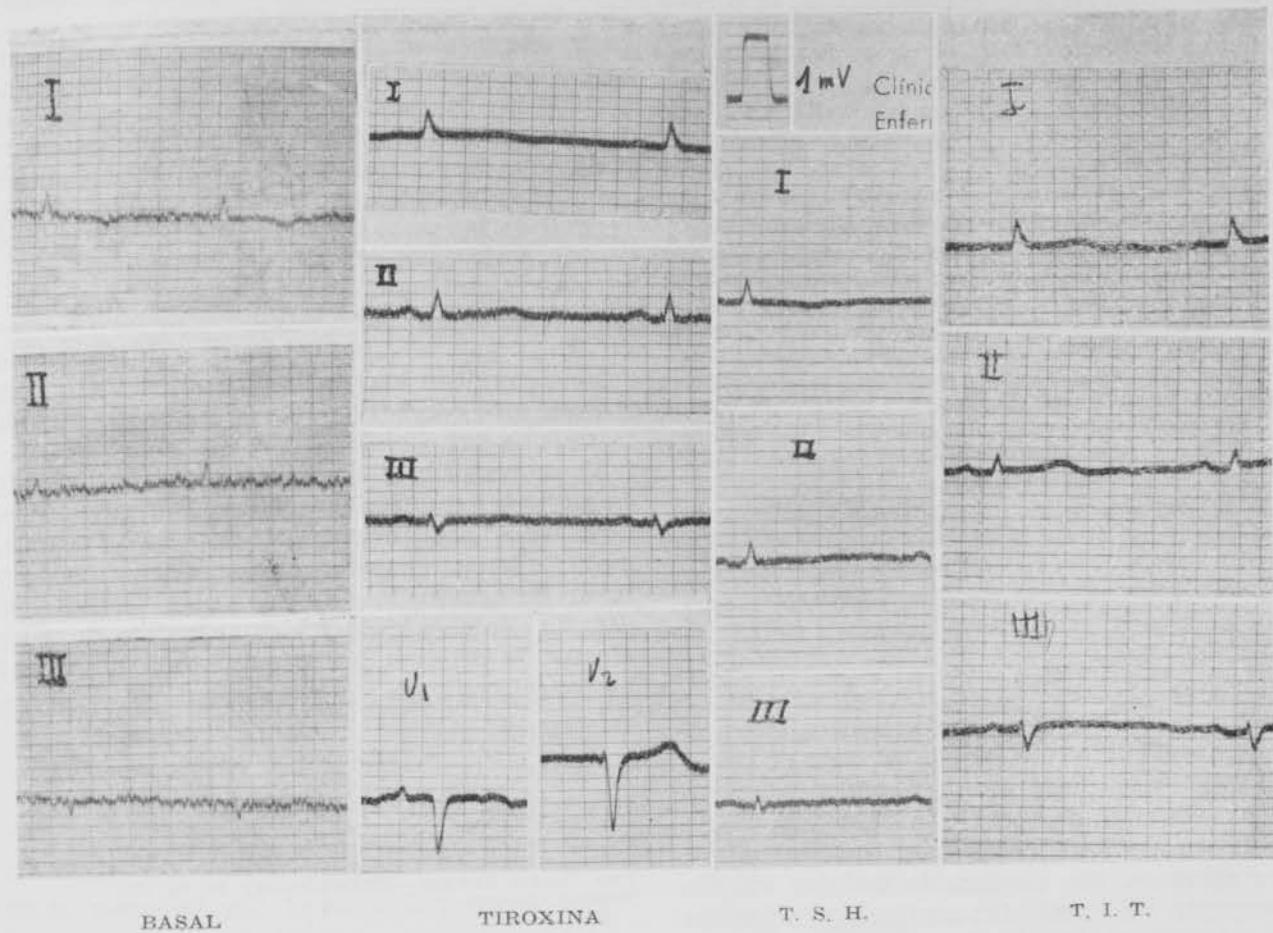


Fig. 1.

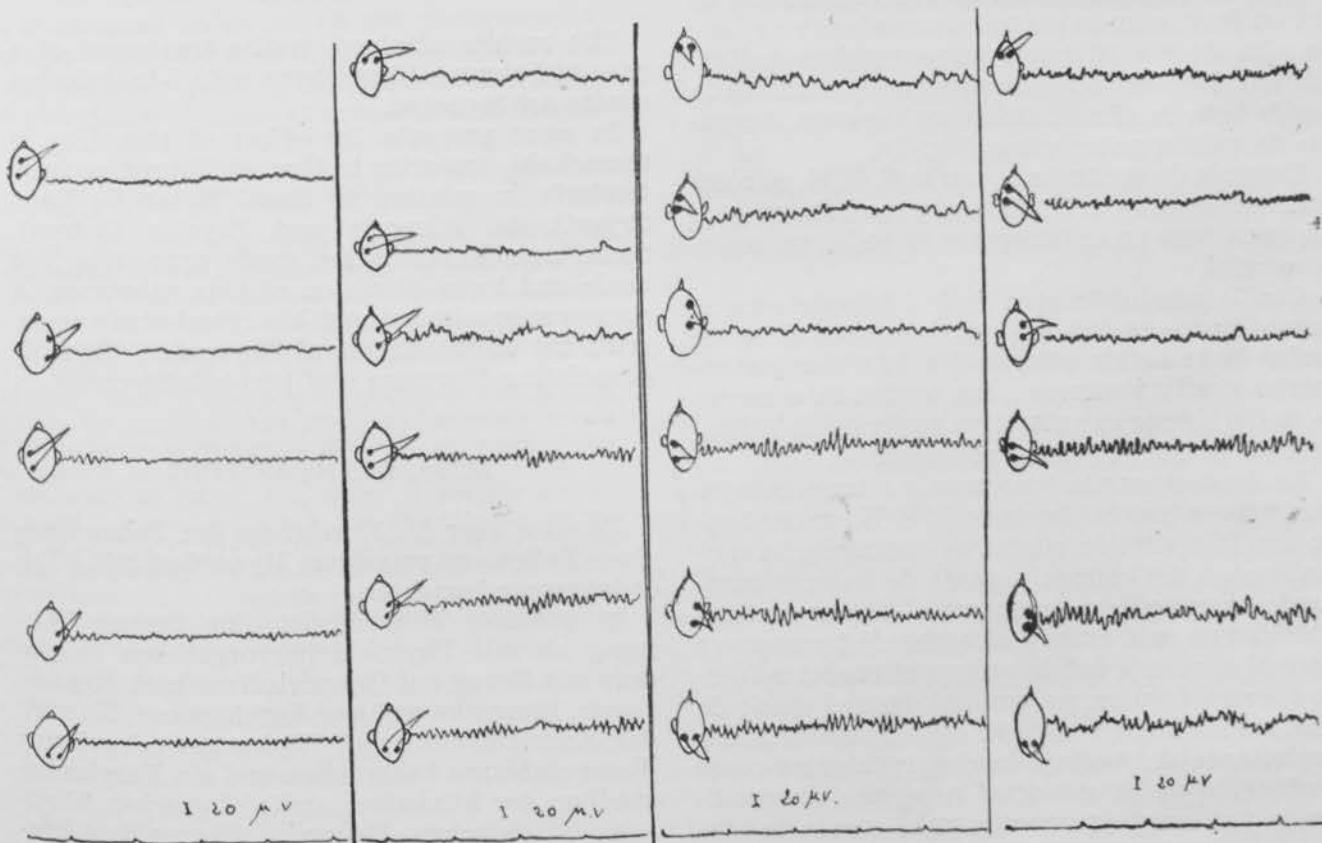


Fig. 2.

C) El voltaje electrocardiográfico ha aumentado más que con la Tx. *El hecho de la normalización de la conductibilidad cutánea, no conseguido con Tx.*, resta valor intrínseco a esta variación. La silueta cardiaca no ha variado apreciablemente.

D) La colesterinemia ha descendido de 310 a 247 miligramos por 100 (con Tx. el descenso fué intenso: de 330 a 235 mg. por 100).

E) *La glucemia basal, así como la respuesta a la carga de glucosa, se han modificado favorablemente.*

F) *El test de Thorn con adrenalina no se ha modificado. La constante eosinofilia, sin existir proceso de otra índole que la explique, nos hace pensar en un desplazamiento de la función adenohipofisaria, en el sentido de un abandono parcial de sus restantes actividades, incluso de la síntesis de la ACTH a favor de una mayor producción de tireotropina. (Ya tuvimos ocasión de observar un caso parecido, aunque de etiología distinta—Graves-Basedow—, y que fué objeto de un estudio publicado en la REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA.*

G) El hemograma se ha modificado notablemente, sobre todo en la serie roja, pasando de 3.400.000 con 73 por 100 de Hb. a 4.000.000 con 85 por 100 de Hb.

H) *Ha desaparecido la pequeña albuminuria.*

I) La V. de S. ha descendido de 56-96 a 40-78.

Podemos observar comparativamente los resultados de los diversos tratamientos en la figura 1.

El EEG. nos muestra en un comienzo un voltaje bajo, siendo destacable la presencia de ritmos anormales en derivaciones anteriores que, como sabemos, son capaces de reflejar más intensamente las corrientes córticohipotalámicas, y en este caso podrían indicarnos una mayor actividad por falta de freno hipofisario indirecto.

Tras la administración de Tx., el EEG. registra en derivaciones posteriores ondas de la banda alfa de 8 a 10 ciclos por segundo y *voltaje normal*. En derivaciones anteriores, ritmo de la banda beta de 15 a 20 ciclos por segundo. Ausencia de ritmos patológicos (fig. 2).

Después de ser tratada con la T. S. H. sólo encontramos una tendencia a ritmos beta en posteriores, beta en anteriores y en todas un *voltaje normal*.

Con la administración de la l-triyodotironina encontramos en todas las derivaciones ritmo de ondas de la banda alfa, de 8 a 12 ciclos por segundo y voltaje normal, con tendencia constante en derivaciones anteriores a ritmos de la banda beta de 15 a 20 ciclos por segundo.

Es de destacar la tendencia a ritmos beta en posteriores tras las dosis de T. S. H., coincidiendo con la aparición clínica de insomnio; la normalización del voltaje, a pesar de haberse acentuado el mixedema, excluyen el factor conductibilidad en este caso, y el hecho de permanecer normal el voltaje con la l-triyodotironina refuerza nuestra opinión, ya que entonces el grado de infiltración mixedematoso era escasísimo. Las variaciones del voltaje las interpretamos como traducción de la actividad neuronal, desequilibrada por una perturbación en el aporte de hormonas tiroideas al tejido nervioso, que como TATA, RALL y RAWSON parecen haber demostra-

do, posee un sistema específico de metabolización de las hormonas yodadas.

La discreta albuminuria, que cede a las primeras dosis de la l-triyodotironina, la hemos interpretado, fundándonos en los trabajos de BARKER, como una consecuencia de la hipofunción condicionada por el descenso de la actividad metabólica celular de la nefrona ante un estado carential de hormonas yodadas.

RESUMEN.

Se comunican los resultados obtenidos tras el tratamiento con l-triyodotironina en un caso de mixedema primario.

Es de resaltar el efecto superior a la tiroxina en algunos aspectos (especialmente frente al metabolismo basal, criestesia, alopecia y psiquismo). Se hacen consideraciones sobre el modo y lugar de acción de esta sustancia. Se hace un estudio clínico y biológico comparativo entre los efectos de tiroxina, hormona tireoestimulante y l-triyodotironina.

BIBLIOGRAFIA

- ASPER.—J. Clin. Endocrinol., 16, 974, 1956.
BARKER.—J. Clin. Endocrinol., 16, 975, 1956.
BISELL.—J. Clin. Endocrinol., 16, 975, 1956.
HIGUERAS ROJAS e I. DURÁN, M.—Rev. Clin. Esp., 62, 292, 1956.
TATA, RALL y RAWSON.—Endocrinology, 60, 83, 1957.
WERNER, SPOONER y HAMILTON.—J. Clin. Endocrinol., 15, 715, 1955.

SUMMARY

The results attained in the treatment of a case of Primary Myxoedema with l-tri-iodothyronine are reported.

In some respects the effect of this drug is remarkably superior to that of Thyroxine (particularly in relation to Basal Metabolic Rate, Cryesthesia, Alopecia and Psychic factors). Some considerations are made concerning the mode and locus of action of this substance. A comparative clinical and biological study is carried out of the effects of Thyroxine, Thyroid-stimulating Hormone and l-tri-iodothyronine.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Ergebnisse der Behandlung eines Falles von primärem Myxoedem mit l-Triiodthyronin berichtet.

In gewisser Hinsicht ist eine bessere Wirkung als mit Thyroxin hervorzuheben (besonders mit Bezug auf Grundstoffwechsel, Kryesthesia, Haarschwund und Psychismus). Es wird der Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus dieser Substanz besprochen und ein Vergleichsstudium der klinischen und biologischen Wirksamkeit zwischen Thyroxin, Thyroide-stimulierendem Hormon und l-Triiodthyronin ange stellt.

RÉSUMÉ

On communique les résultats obtenus après le traitement avec *l-triyotironine* dans un cas de myxœdème primaire.

On doit souligner l'effet supérieur à la tyroxine dans certains aspects (spécialement sur le métabolisme basal, cryesthésie, alopecie et Psychisme). On fait des considérations sur la façon et le lieu d'action de cette substance. On fait une étude clinique et biologique comparative entre les effects de Tyroxine, Hormone tyroestimulante et *l-triyotironine*.

LA LEUCEMIA AGUDA

Estudio electroforético.

J. M. MARTÍNEZ PEÑUELA, J. L. LIZAUR GOMENDIO, J. M. IZQUIERDO RUIZ y Sor PILAR MORENO (Licenciada en Farmacia).

Laboratorio del Hospital Provincial de Pamplona.
Institución Príncipe de Viana.

La disproteinemia de las leucemias agudas ha sido motivo de repetidos trabajos, de los cuales se deduce que los resultados dispares abogan por la ausencia de un patrón que pueda resultar más o menos típico de estos procesos. En un problema tan interesante y debatido, consideramos una obligación el publicar nuestros hallazgos.

MATERIAL Y MÉTODO.

Se han estudiado ocho enfermos de leucemia aguda mieloblástica, tres de leucemia aguda linfoblástica y uno de imposible catalogación, que nombramos leucoblastosis. El total de electroforesis realizadas ha sido de 22 y en cuatro casos se ha seguido con varias determinaciones la marcha clínica.

El diagnóstico se hizo por examen de la médula ósea en todos los pacientes. Las proteínas del suero se han determinado por la técnica de Kjeldahl, utilizando el micrométodo y las fracciones proteicas por la técnica de electroforesis en papel, empleando el aparato Elphor con papel Whatman número 1, con un búffer de pH 8,3 y con un voltaje de 110 voltios. La corriente ha actuado durante doce horas. La tinción de las tiras se ha hecho con amidoswartz y su lectura con el fotómetro Elphor. Las gráficas obtenidas se han calculado planimétricamente para obtener los porcentajes de las diversas fracciones.

RESUMEN CLÍNICO.

Caso 1. R. C., de cincuenta y tres años, casada (5-II-56).

Padre, muerto a los cincuenta y cinco años. Madre, sana. No ha tenido hermanos. Siete hijos, de los cuales han muerto dos, uno recién nacido y otro a los trece meses.

Refiere la enferma que, encontrándose bien, hace un mes comenzó con astenia muy pronunciada, con gran décaimiento, cansancio de piernas y disnea de esfuerzo, con pérdida de color de la piel. Se le hinchan los tobillos y tiene mareos y lipotimias. Conserva un buen apetito, pero padece gran sed y mal gusto de boca, así como estremecimiento. Tos seca y escalofríos, orinando dos o tres veces al día de color oscuro. Dolor de cabeza fijo; mareos, insomnio y hormigueos en las manos. Ha perdido 8 kilos y no sabe si ha tenido fiebre.

En la exploración se encuentra un pronunciado tinte subictérico de las escleróticas, lengua saburral y boca mal conservada, faltando varias piezas dentarias y existiendo algunos raígenes. El tórax es normal y el pulso de 120, regular, celer y con tensiones 16-9. El bazo se percute, pero no se palpa, y el hígado se palpa un tráves de dedo por debajo del borde costal.

Hematies, 800.000. Leucocitos, 9.800. Leucoblastos, 100 por 100.

Médula ósea: Se encuentran algunas células de la serie blanca de estructura normal y muy abundantes eosinófilos. La serie roja está prácticamente desaparecida. Hay una enorme masa celular constituida por elementos con oxidadas positivas y el resto de los caracteres típicos de los mieloblastos leucémicos.

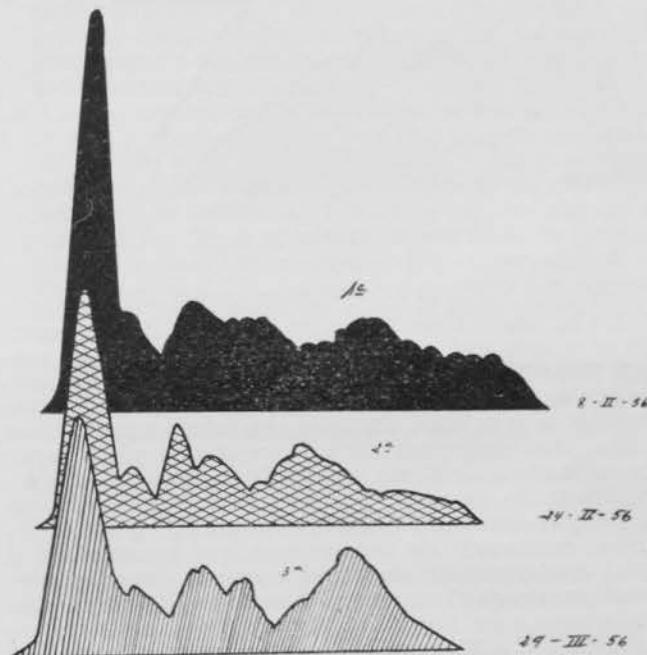


Fig. 1.—Caso 1. R. C.

Caso 2. M. S. M., de doce años de edad (6-X-56).

Los padres y siete hermanos viven sanos. Ha tenido sarampión a los cinco años y padece frecuentes catarras.

A primeros de septiembre tiene una amigdalitis aguda y, a partir de entonces, se presenta anorexia, astenia e inquietud, junto con dolor en las dos piernas. Hacia el 15 del mismo mes, las molestias se acentúan y le obligan a guardar cama, apareciendo un dolor intenso en la región epigástrica. El día 20 sufre una epistaxis de pequeña intensidad, un episodio diarreico y otro de bronquitis, con fiebre que se hace persistente. Hasta el 6 de octubre tiene dos epistaxis de mediana cuantía y ese día una más copiosa que motiva su ingreso en el hospital, donde, en el momento de llegar, se comprueba que tiene fiebre de 40,5°.

A la exploración se ve una enferma muy delgada con intensa palidez de piel y mucosas, ligero tinte subictérico en las escleróticas y dos petequias en el lado izquierdo del labio inferior. Faltan piezas dentarias, la lengua es saburral de color amarillento y existe una necrosis extensa de la úvula. La amigdala izquierda tiene el doble del tamaño normal y se palpan adenopatías pe-