

asmática primaria y secundaria, analizando la relación con la sintomatología clínica, con el carácter macroscópico del esputo y con las pruebas cutáneas.

Entre las bacterias desarrolladas se objetivó un claro predominio del *Haemophilus influenzae* en todos los grupos.

BIBLIOGRAFIA

1. SCHERRER, M.—Schweiz. Med. Wschr., 88, 806, 1958.
2. BRUMFITT, W., y WILLOUGHBY, M. L. N.—Lancet, 1, 132, 1958.
3. BERGMAN, S.; COLDAHL, H.; NILSSON, E.—Acta Allergol., 8, 162, 1955.
4. TUNEVALL y WASSERMAN.—Cit. Brumfitt y Willoughby.
5. STUART-HARRIS, C. H.; POWNALL, M.; SCOTHORNE, C. M.; FRANKS, Z.—Quart. J. Med., 22, 121, 1953.
6. MULDER, J.—Proc. Roy. Soc. Med., 49, 773, 1956.
7. RAWLINS, G. A.—Lancet, 2, 538, 1953.
8. a) MAY, J. R.—Lancet, 2, 1206, 1952.
b) MAY, J. R.—Lancet, 2, 534, 1953.
9. ALLIBONE, E. C.; ALLISON, P. R.; ZINNEMANN, K.—Brit. Med. J., 1, 1457, 1956.
10. BRUMFITT, W., y WILLOUGHBY y BROMLEY, L. L.—Lancet, 2, 306, 1957.
11. BROWN, C. C.; COLEMAN, M. B.; ALLEY, R. D.; STRANAHAN, A., y STUART-HARRIS, C. H.—Am. J. Med., 17, 478, 1954.
12. RAWLINS, G. A.—J. Med. Lab. Tech., 13, 133, 1955.
13. FROUCHTMAN y FOZ.—Comunicación a la Real Academia de Medicina de Barcelona, 1958.
14. ELMES, P. C.; KNOX, K.; FLETCHER, C. M.—Lancet, 2, 903, 1953.
15. FRANKLIN, A. W., y GARROD, L. P.—Brit. Med. J., 2, 1067, 1953.
16. LISTER, W. A.—Lancet, 2, 733, 1955.

SUMMARY

The results of sputum cultures realized with 124 patients with primary and secondary asthmatic reactions are studied, their relations with clinical symptomatology, the macroscopic character of the sputum and the cutaneous tests being analysed.

Among the bacteria produced the "*Haemophilus influenzae*" was clearly predominant in all groups.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die Resultate der Sputumkulturen von 124 Patienten mit primärer und sekundärer Asthmareaktion geprüft und im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatologie, den makroskopischen Merkmalen des Sputums und den Hautproben studiert.

Unter den gezüchteten Bakterien war bei allen Gruppen ein offensichtliches Vorherrschen des *Haemophilus Influenzae* zu beobachten.

RÉSUMÉ

Etude des résultats des cultifs de crachats réalisés sur 124 malades avec réaction asthmaticque primaire et secondaire, en analysant le rapport avec la symptomatologie clinique, le caractère macroscopique du crachat et les preuves cutanées.

Entre les bactéries développées on objetiva une prédominance claire de l'*Haemophilus influenzae* dans tous les groupes.

ENFERMEDAD DE STEINERT (DISTROFIA MICTONICA) E ICTIOSIS SIMPLE (FACTORES GENETICOS INDEPENDIENTES)

DRES. I. NOVIZKI y D. BRAGE *.

Nos ha parecido de interés mostrar la combinación de dos enfermedades heredofamiliares, a través de dos familias que padecen, respectivamente, de distrofia miotónica (enfermedad de Steinert) y de ictiosis simple, que a través de su descendencia la conjugan en un sólo individuo, siendo ambas independientes desde todo punto de vista.

La enfermedad de Steinert es una afección bien estudiada, tanto bajo el enfoque clínico, histopatológico y metabólico, así como genético. Sin embargo, restan aún numerosas incógnitas en cuanto a su fisiopatología y su etiopatología.

Trabajos anteriores realizados por nosotros nos eximen de hacer la descripción detallada del curso de la enfermedad y de su aspecto clínico, ya que, en general, guardan una absoluta similitud, y sólo comentaremos algunas afirmaciones de algunos trabajos que nos parecen discutibles. Creemos que ha quedado definitivamente demostrada la independencia de la distrofia miotónica con respecto a la miotonía congénita (enfermedad de Thomson), la distrofia muscular progresiva (en cualquiera de sus formas clínicas) y las paramiotonías. Así lo demuestra recientemente KLEIN en una amplia casuística, confirmando trabajos anteriores.

A través de la recopilación cuidadosa de numerosos "pedigrees", que cubren cientos de pacientes, no se encuentran en una misma familia casos de una y otra enfermedad, demostrando su desvinculación clínica y genética. Lo que sucede es que coexisten fenómenos funcionales musculares (atrofia, hipertrofia, miotonía); modos reaccionales musculares idénticos frente a estímulos patológicos diferentes. Tanto, que la diferenciación bioquímica de estas entidades nosológicas se puede establecer de manera primaria, ya que aún no se conoce con certeza el substratum de estas afecciones.

La edad de comienzo de la enfermedad de Steinert oscila alrededor de los 30 años, habiéndose descrito edades extremas, que van desde los dos años (THOMSON) hasta los 66 (HENNER), este último dudoso.

Así, LYNAS da como edad media de comienzo 31,1, y KLEIN, 25,4, tomando la bibliografía más reciente. En nuestro caso, el comienzo es a los 17, pero debemos tener en cuenta que su antecesor afectado comenzó a los 24. Confirma esto la regla que se ha dado para esta enfermedad de que la generación filial antecede en edad de aparición a la generación paternal. KLEIN da como edades medias 27,4 y 50,5, respectivamente.

Las formas clínicas, en general, son similares, afectando la atrofia los músculos faciales, los

(*) Hospital Alvear, Buenos Aires.

esternocleidomastoideos, los músculos del antebrazo y mano, y los de la pierna, en especial los flexores dorsales. Si bien estos son los de preferencia, esta atrofia se puede generalizar a toda la musculatura estriada.

La miotonía, raramente generalizada y moderada en intensidad, afecta especialmente los músculos voluntarios, siendo sumamente varia-

esta enfermedad, como lo hemos sostenido en otro trabajo. A ese respecto, LYNAS no encuentra ningún caso con deficiencia mental; en cambio KLEIN los halla en el 22,1 por 100, y trastornos caracterológicos o afectivos, en el 13,1 por 100. Estas cifras debieran ser tomadas en cuenta sobre la base situacional del enfermo.

La incidencia de esta afección se ha conside-



Fig. 1.



Fig. 2.

ble su distribución, debiéndose señalar que la atrofia puede hacer menos pronunciado el fenómeno miotónico y hacerlo desaparecer. Por ello es necesario un cuidadoso examen muscular, complementado con el examen eléctrico, que puede confirmar o no los hallazgos clínicos.

Otro de los síntomas cardinales, la catarata, cuyas características señala con precisión la literatura, se observa en un porcentaje apreciable de casos. Esto dependerá de la época en que se hace el examen y su método. La constitución, más o menos completa, se hace en la madurez del sujeto, por lo que difícilmente se la halla en los jóvenes examinados que padezcan de distrofia miotónica. En cambio, en la casi totalidad de los casos se encuentran los hallazgos característicos si se los efectúa por medio de la biomicroscopia del cristalino (98,3 por 100 de los casos, según KLEIN).

Otros hallazgos típicos de la enfermedad están dados por los síntomas endocrinos (atrofia testicular en el varón, insuficiencia ovárica en la mujer, pero que no llevan a la esterilidad), trastornos simpáticos, distiroidismos, etc.

HIPEROSTOSIS FRONTAL O CALVARIA DIFUSA.

En cuanto a la oligofrenia y otros trastornos caracterológicos, no creemos que sean típicos de

rado que es del orden de 40 por millón de nacimientos o del 24 por millón de vivientes.

KLEIN, de 4,9 por 100.000 habitantes (49/1.000.000).

En cuanto a la ictiosis vulgar o simple, enfermedad benigna, de extensión y escala variable, aparece generalmente en la infancia y se constituye alrededor de los 10 años en niños que gozan de buena salud general y sin otras alteraciones patológicas del mismo sistema u otro, en la mayor parte de los casos. Su expresión histopatológica ha sido bien estudiada, no así su sustrato etiopatogénico metabólico, conociéndose, en cambio, su vinculación familiar y genética.

HISTORIA CLÍNICA.

O. N. R., 26 años, soltero, sin trabajo. Consultorio externo, Sala 15, Hospital Alvear, 6-11-1958, residente en el Gran Buenos Aires.

Antecedentes hereditarios: Hijo de padres sin ningún grado de consanguinidad, así tampoco sus abuelos. *Padre fallecido a los 53 años, afectado de distrofia miotónica desde los 24 años.* No hay otros miembros de la familia con esa afección.

Abuelo y tío materno, madre y un único hermano del paciente, con síndrome de disqueratosis palmar (ictiosis furfurácea palmar heredofamiliar). Ver árbol genealógico.

Antecedentes personales: Nacido en parto a término, del segundo embarazo de su madre, luego de gestación normal. Parto autócico, sin alteraciones perinatales.

Maduración neuropsíquica, cualitativa y cuantitativamente normal y eucrónica. No ha padecido afecciones cíclicas ni reiteradas en ninguno de sus sistemas y aparatos.

En la infancia, sarampión, rubéola, coqueluche y anginas pultáceas. Escolaridad deficiente. Conducta personal y social normales.

Enfermedad actual: A los 16 años comienza a notar los primeros síntomas de su afección cutánea disqueratótica. A los 17 años, mientras progresa aquélla, pero



Fig. 3.

presentando remisiones, muestra debilidad de las manos y cansancio para toda actividad que le demanda algún esfuerzo. Lo describe como si tuviese "una liga que le apretara brazos y piernas".

Paulatinamente progresa la claudicación y comienza a notar atrofia muscular de la mano, pectorales y mus-

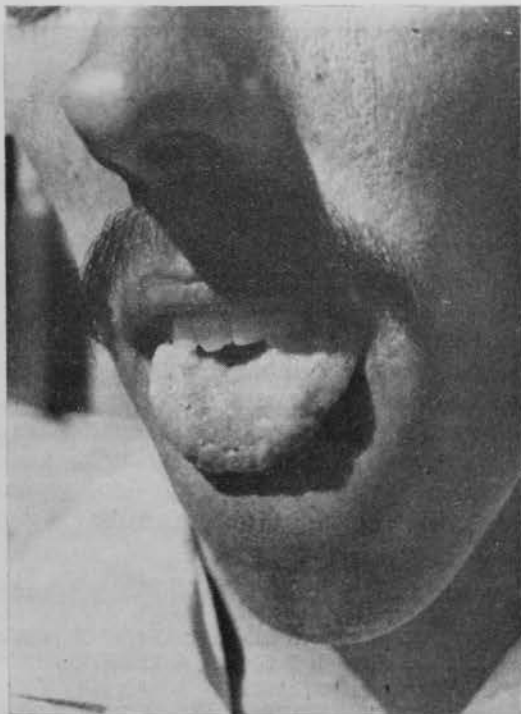


Fig. 4.

lo, con dificultad para la decontracción, tanto más notable cuanto más repetido fuera el movimiento.

Con el progreso de la atrofia muscular, la miotonía cede en intensidad. La atrofia, cronológicamente, se mostró en los siguientes sectores: antebrazo y mano, piernas, muslos, pecho, hombros, brazos y músculos de la cara (según relato del paciente y de la familia).

Estado actual: Enfermo comunicativo, con aspecto

enjuto y facies de expresión inmutable, con gran quijada, acentuación de los maseteros y frente olímpica, orejas pequeñas (figs. 1 y 2).

Pelo ralo, muy escaso en cuero cabelludo, pubis y axilas; sin desarrollo piloso en otras regiones.

Desarrollo genital, normal.

No se observan movimientos anormales, ni parásitos, ni actitudes anormales, ni posiciones viciosas.

Tonismo: Miotonía generalizada, más acentuada en antebrazo, mano, y menos marcada en otros sectores donde existe atrofia. No se observan niorritmias, mioclonías ni contracciones fasciculares.

Trofismo: Atrofia muscular de los sectores tenar, hipotenar, interóseos, lumbricales de ambos lados y con igual intensidad. Atrofia del deltoides, tríceps, bíceps, flexores y extensores de los dedos, con dominio en estos últimos; cuádriceps, músculos correspondientes a la pata de ganso; pectoral mayor y menor, esternocleidomastoideo, escapulares del hombro, cuello, temporales, maseteros, buccinador, elevador del labio superior (fig. 3). Sin alteraciones los músculos orbitarios; lengua atrofica, sin fasciculaciones ni fibrilaciones (fig. 4).

Fuerza y tonismo en relación con el trofismo descrito. Reflejos osteotendinosos, con pereza de respuesta y ulterior mantenimiento de la contracción. Reflejos cutáneos sin particular.

Sensibilidad y sensorialidad indemnes.

No hay alteraciones cerebelares, extrapiramidales o vestibulares.

Taxia y praxia normales. Palabra normal.

Hay una catarata polar posterior incipiente. Fondo de ojo normal. Campimetría normal.

Otros pares craneales sin particular.

Se efectuó biopsia de músculo, encontrándose los hallazgos típicos de atrofia muscular, con proliferación

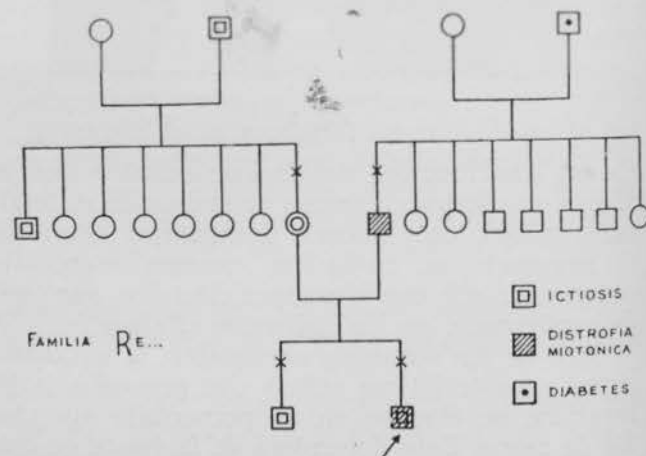


Fig. 5.

conectiva y grasa en los estadios más avanzados. No los detallamos, ya que corresponden, en general, con los descritos por nosotros en trabajos anteriores.

Hemos comparado el metabolismo creatínico en ambos hermanos.

Hepatograma normales. Orina sin particular.

Se inyecta 1,5 mg. endovenoso prostigmin y aumenta el miotono, pero no en forma llamativa. Puede considerarse la prueba positiva.

Se hace ingerir tres tomas de 50 cgr. de sulfato de quinina, siendo indiferente la respuesta, salvo una intolerancia digestiva que no permite continuar la prueba.

Prueba del miotono eléctrico: da una reacción miotónica de poca intensidad.

Como vemos, está más aumentada la creatinuria del hermano, que no padece de distrofia miotónica, que la del propio enfermo, pero es que éste padece de una relativa incapacidad para fijar la creatina, incapacidad también para formar la creatina a partir de la sobrecarga de glucocola.

	A. R.	O. N. R.
Cantidad de orina	940 c. c.	1120 c. c.
Creatinina, excreción diaria	mg. 28,56 % - 0,269 g/día	mg. 24,50 % - 0,274 g/día
Creatina, excreción diaria	mg. 5,10 % - 0,048 g/día	mg. 1,55 % - 0,017 g/día
TOTALES	mg. 33,66 % - 0,317 g/día	mg. 26,05 % - 0,291 g/día

Prueba de sobrecarga de creatina ingerida de 5 mg. diarios, durante tres días:

Creatinuria base	4 mg. %	1,6 mg. %
Creatinuria, luego prueba	4,2 mg. %	2,7 mg. %
	(Fija bien la creatina.)	(Incapacidad de fijación de creatina.)

Prueba de sobrecarga de glicocola ingerida de 30 gr. diarios, durante cuatro días:

Creatinuria base	4 mg. %	1,5 mg. %
Creatinuria luego prueba	4,4 mg. %	1,85 mg. %
	(Forma y fija bien creatina a partir de la glicocola.)	4 mg. %

Los hallazgos sobre el metabolismo de la creatina y el aprovechamiento de ésta por el músculo en los parientes de los miodistróficos son contradictorios. Sus alteraciones dependen, más que de la intensidad de la atrofia muscular, de la integridad de los músculos no lesionados, existiendo en este aspecto una marcada contradicción en lo que se refiere a la fijación de la creatina cuando es suministrada en forma pura y a la transformación de la glicocola en creatina, pareciendo que la transformación de glicocola en creatina depende de la masa muscular indemne, y la fijación de creatina, de los músculos atroficos; pero esto es un hecho no aceptado por todos y que no puede en tal forma reglarse.

Sabemos que existe normalmente en sangre alrededor de 0,42 mg. por 100 de creatina y que la creatinuria, no existente normalmente, oscila de 0,7 a 1,7 mg. por 100. Cifras éstas que oscilan dentro de ciertos estados fisiológicos (embarazo, lactancia, período de crecimiento en el niño, etc.). La creatina que almacena el organismo es de 150 gr., correspondiendo a los músculos el 95 por 100 y 1,5 por 100 al sistema en uso. Clínicamente, las pruebas de sobrecarga creatínica y glicocólica clasifican a los pacientes en dos grupos de lesiones musculares:

1) Pobre creatinuria, luego de la ingesta de glicocola, con eliminación casi total de la creatina ingerida a la administración de este elemento.

2) No da creatinuria con la ingesta de glicocola e intensa creatinuria con la sobrecarga creatínica.

3) No da creatinuria y sí en creatinuria con ingesta de creatina.

En los miodistróficos se ha comprobado generalmente que existe una relativa incapacidad para retener la creatina y para formar la misma a partir de los aminoácidos básicos (glicocola, etc.).

MORGULIS y YOUNG encontraron que la creatinuria llegó al 30 por 100 de la suma de creati-

na más creatinina en la distrofia miotónica sometida a dieta aprotéica severa, es decir, que encontraron una creatinuria endógena, pero también observaron que la creatinuria ascendía al doble cuando el paciente ingería carne. Así, de 0,562 mg. por 100, ascendía a 1,36 mg. por 100 total diario, pero en ciertos períodos iniciales de la enfermedad y en pacientes con un proceso clínico poco severo, la creatinuria, si existe, es discreta (KOLB y colaboradores); en 6 pacientes con ligera creatinuria se logró, con 1,32 gr. de creatina, un aumento en la creatinuria de más del 50 por 100 de la creatina administrada.

Consideran otros autores, como FONCHER y WADE, y MILHORAT y WOLF, que en la miotonía congénita no existe creatinuria ni aun en los niños afectados, y que, además, la creatina administrada se retiene con más intensidad que en los sujetos normales. Así, dando 15 gr. de creatina a un sujeto miotónico, la retención es completa. En cambio, el sujeto normal excreta a una misma dosis el 27,8 por 100.

La administración de glicocola no se sigue de creatinuria ni de cambios en la tolerancia a la creatina, es decir, que en el sujeto miotónico la fijación de la creatina y la formación de la misma no sólo que no están en déficit, sino que están exageradas. Esto es importante para interpretar la poca creatinuria de nuestro enfermo, que en razón de su distrofia podría presentarla, pero por su miotonía, por un fenómeno de compensación, la fija y transforma la glicocola en creatina.

En cuanto a la creatinuria del hermano, podría pensarse que se trata de una forma micro-sintomática a exteriorización química de la distrofia miotónica familiar, pero la falta de otros elementos clínicos, así como la respuesta y tolerancia metabólica no nos permiten aceptar de lleno esta posición. Esto sin considerar que en ciertos sujetos que nada tienen que ver con familias de miodistrofias, que no se encuentran dentro de las situaciones fisiológicas a que hici-

mos referencia, muestran discretas creatinurias, que quizá fueran formas asintomáticas de miotrofias.

Los estudios vinculados a las modificaciones metabólicas y alteraciones genéticas no han sido bien precisados, pero se considera que las formas hereditarias dominantes o recesivas, de alta penetrancia, difícilmente muestren sólo trastornos químicos.

Lo que no puede dudarse es que en los afectados de distrofia miotónica, como lo señala KOCH, TAUBERT y WACHTEL, aparece invariablemente el aumento de la excreción de creatina y creatinina.

Debemos señalar, a este respecto, que aún no se ha investigado adecuadamente la posible relación de estos fenómenos de alteración metabólica, que se asocian a alteraciones endocrinas con un posible factor central hipotalámico diencefálico, que pueda ser el elemento que nos permita interpretar dichos fenómenos. Recordemos que ciertas alteraciones endocrinas, como el hipertiroidismo, la enfermedad de Addison y el eunocoidismo están caracterizados por creatinuria, como pasa también en los animales tiroides con deficiencia corticosuprarrenal o luego de la castración. Todos estos estados asociados con hipertrofia de timo. Sin embargo, no se conocen las vinculaciones del metabolismo de las proteínas y nucleoproteínas con los niveles nerviosos, en especial diencefálico, como sucede con el metabolismo hidrocarbonado o lípido.

Desde el punto de vista genético, la distrofia miotónica afecta a familias, no saltando nunca generaciones (no hay "skipping"), por lo que hay acuerdo general en considerarlo dominante, como ocurre en nuestro caso.

En cuanto a su incidencia sexual, KLEIN da una ligera prevalencia en hombres, no significativa, que coincide en cuanto a la muy discreta prevalencia masculina con los datos de FLEISCHER, MAAS y PATERSON, THOMAS, de JONG LYNAS y JULIA BELL.

Si reunimos en general estas cifras, se observa la proporción 1/1, como lo manifiesta claramente LYNAS, DE JONG, etc.

KLEIN, estudiando 182 familias, con 362 individuos enfermos y 355 sanos, establece la relación $50,5 \pm 1,9$, que corresponde a un carácter dominante simple. La misma proporción establece DE JONG sobre 12 familias, con 391 casos, de los cuales ha examinado 180, y LYNAS en 13 familias, con 44 enfermos, de los cuales examinó 30 de 33 que estaban vivos.

KLEIN parece establecer, según sus investigaciones, transmisión predominante por el padre, ya que da 50,5 por 100 de padres afectados, 32,4 por 100 de madres afectadas y 17 por 100 de progenitores indemnes.

Sin embargo, a través de dichas cifras y otras se concuerda que se trata de un carácter autosómico, es decir, no ligado a ninguno de los cromosomas sexuales. Las diferencias observadas, como lo acota acertadamente LAMY en un co-

mentario, pueden ser debidas al método de selección de los casos, ya que seguramente la mayor inhabilitación que produce socialmente en el hombre la enfermedad es la que conducirá al mayor número de consultas. Así, son la dificultad para el trabajo o para su vida sexual o fertilidad los motivos de aquellas.

Debe agregarse, asimismo, que se trata posiblemente de un gen polifénico, es decir, de varias formas de manifestación, ya que debemos tomar en cuenta las variantes clínicas descritas, las formas frustras y las formas con cataratas exclusivamente, tradicionalmente descritas en las generaciones paternas. Sin embargo, lo que está planteado es si se trata de una herencia progresiva, tomando en cuenta que generalmente una generación comienza con la catarata, para manifestarse en las posteriores más o menos plenamente y a edades más tempranas, con anteposición progresiva de la herencia. Es posible y no está del todo descartado que puedan haber algunos casos ligados al sexo, quizá debido a translocaciones cromosómicas en proporciones no establecidas aún.

Debemos agregar aquí una particularidad sumamente curiosa de la enfermedad. Parece ser que el "gen de la distrofia miotónica" puede causar casos con genitales masculinos, pero con la partícula cromática sexual femenina, como lo señala GRUMBACH y colaboradores en algunos casos, sin poder asegurarse que se trate de una cualidad constante hasta no generalizar las observaciones en la distrofia miotónica del patrón cromatínico sexual o no.

Quizá no esté ello desvinculado a esos elementos que planteáramos de translocaciones cromosómicas que pudiera unir en una misma hipótesis las anomalías de transmisión hereditaria, que no se explican autosómicamente, con la presencia del patrón cromatínico femenino en hombres, vinculado a un gen que tuviese dicha expresión, pero no la de otros caracteres sexuales femeninos. Nos proponemos investigarlo, de lo que informaremos oportunamente.

Naturalmente que en nuestro caso, si bien aparecen sólo en dos varones, la pequeña extensión del pedigree y su particularidad no nos permitiría extraer conclusiones definitivas (fig. 5).

En lo que respecta a la ictiosis simple, su modo de transmisión hereditaria ha sido discutido apasionadamente. Si tomamos los aportes bibliográficos, vemos que CSORZ, en 1928, describe casos claramente de herencia recesiva; FRETZ, en 1929, dominantes ligados al sexo, tratándose de cuatro varones en cuatro generaciones. OREL, en 1929, diferencia los casos de ictiosis congénita de tipo recesivo de la i. vulgar recesiva ligada al sexo, comentando el pedigree de Boeck de i. vulgar con defecto mental que data desde 1680. RAMORINO muestra la irregularidad de la transmisión, y si se resumen los casos, como lo hace GATES, observa que de las mujeres supuestas portadoras del gen ictiosico hay 72 afectadas y 56 normales, diferencia que no tiene

explicación. Además, la relación de portadores a no portadores, 54 : 7, tampoco no tiene explicación, salvo la asociación a un gen letal común en la población normal. COCKAYNE, en 1933, observa cuatro casos, en dos generaciones, ligados al sexo. DAVIES y MCGREGOR, en 1942, muestran ocho casos en dos generaciones, todos de sexo femenino, aparentemente de herencia hologénica. En el Japón, KOMAI, en 1934, señala una forma recesiva.

Naturalmente, debemos aislar claramente de esta entidad clínica y genética que es la ictiosis vulgar o simple, la ictiosis congénita, que es recesiva letal; la ictiosis fetal, también recesiva letal, y la ictiosis asociada con oligofrenia y/o otras alteraciones neuropsiquiátricas.

Al respecto, SJOGREN y LARSSON hacen la revisión de estas asociaciones, como la de HEINRICH (1920), con oligofrenia y/o psicosis; RAD (1927), con un síndrome pluriglandular, epilepsia, polineuritis; DE SANSTIS y CACCHIONE (1932), con idiocia, xeroderma pigmentoso, hipoplasia testicular y retardo del desarrollo corporal; PISANI y CACCHIONI (1935), casos similares; VAN BOGAERT (1935), de ictiosis congénita progresiva, con oligofrenia y convulsiones con alteraciones endocrinas; LAUBENTHAL (1938), con un par de mellizos con idiocia xerodérmica De Sanctis y Cacchione; STEWART (1939), con ictiosis congénita con idiocia, infantilismo, epilepsia, aracnodactilia, *atrofia muscular progresiva* y retinitis pigmentaria atípica; MAC GILLIVRAY (1954), xerodermia, idiocia, epilepsia infantilismo, nanismo y osteoporosis; EWING (1955), casos similares, encontrando más casos posteriormente; BREDMOSE (1937 y 1940), con oligofrenia y con idiocia mongoloide, trastornos espásticos y *atrofia muscular*.

Debemos citar aquí la enfermedad llamada de Sjogren y Larsson, descrita por estos autores, en la que se asocian la oligofrenia, ictiosis congénita y trastornos espásticos, algunos con retinitis pigmentaria, analizando 28 casos completos a los que agregan una completa revisión bibliográfica.

El modo hereditario es recesivo autosómico monohíbrido, posiblemente resultante de una mutación génica simple.

Pero como se ve, todos estos síndromes, descritos familiarmente, no se descomponen, por lo que se trata de afecciones que nada tienen que ver con nuestro caso, en el que la asociación en el "probando" es simplemente casual, ya que en sus antecesores y propio hermano aparecen disociados los elementos morbosos, la enfermedad de Steinert, y la ictiosis simple. Agreguemos que la incidencia mutacional, calculada para la aparición de ictiosis simple, tipo recesivo ligado al sexo, ha sido de $6 \times 10,6$ de los nacidos, mientras que la incidencia en la población es de 1.100/000.000 (1.100 por millón).

En nuestro caso debemos señalar que la ictiosis aparece como un carácter dominante autosómico, como otras cepas descritas en Europa

del Norte, y contrariamente a la forma habitual recesiva ligada al sexo. No necesitamos destacar aquí que existen tres generaciones sucesivas afectadas, que hay hombres y mujeres enfermas, mujeres sanas, no hay hombres indemnes, pero que se ha transmitido por medio de hombre y de mujer enfermos, por lo que no podemos apreciar ningún tipo de ligamiento al sexo.

La asociación casual con la enfermedad de Steinert y su existencia disociada permite establecer que se trata de dos enfermedades no ligadas clínica ni genéticamente, a pesar de existir descripciones de atrofia muscular progresiva en ictiosicos, con tres alteraciones.

Si fuese posible continuar la observación de esta familia, podría tener un extraordinario interés genético su descendencia.

RESUMEN.

Se presentan dos familias, una afectada de ictiosis simple, 4 casos en 3 generaciones (3 hombres y una mujer) y otra con distrofia miotónica o enfermedad de Steinert, 2 casos en 3 generaciones (2 hombres).

La ictiosis vulgar aparece como herencia dominante simple autosómica, y la distrofia miotónica, como dominante, sin poderse asegurar si es holándrica o autosómica. La unión de ambas familias permite encontrar una generación en las que se encuentra un paciente con ambas enfermedades asociadas y otro con sólo la ictiosis vulgar. Se trata de una reunión casual, cuya asociación y disociación permite asegurar su independencia clínica y genética.

Se estudia el metabolismo creatínico-creatinínico en ambos casos, no encontrándose alteraciones concluyentes en el afectado de ictiosis simple. Se postula el interés de una vinculación hipotalámico-diencefálico para las alteraciones metabólicas de la distrofia miotónica (D. M.) asociadas a las endocrinas y musculares.

Se plantea la posibilidad en la D. M. de una traslación cromosómica del gen autosómico con el cromosoma sexual, que permitiría quizá explicar algunas anomalías en la transmisión y el hallazgo reciente de la partícula cromática sexual femenina en hombres afectados de distrofia miotónica. Se revisa la presencia de la ictiosis con otras alteraciones neuropsiquiátricas y musculares, confirmando que se trata de una asociación causal en el caso presentado.

BIBLIOGRAFIA

1. BEGAUX, C., y G. DE COCK y VAN BOGAERT.—*Journ. Genet. Hum.*, 1, 91, 1952.
2. BOUDIN, G.; BARBICET, J., y LEPRAT, J.—*Semaine Hop. Paris*, 31, 19, 1955.
3. BRAGE, D.; TAGLIABUE, C., y ITOIZ, A.—*Semana Méd.*, 105, 650, 1954.
4. CSORZ, J.—*Monatshr. ungar Med.*, 2, 180, 1928.
5. COCKAYNE, E. A.—*Inherited abnormalities of the skin and its appendages*. Oxford Press, London, 1933.
6. DAVIES, T., y MAC GREGOR, D.—*Brit. J. Derm.*, 54, 121, 1942.
7. DE JONG, J. G.—*Acta genet.*, 7, 310, 1957.
8. FRETS, G. P.—*Genética*, 11, 451, 1929.
9. GATES, R. R.—*Human Genetics*, MacMillan Co., New York, 1946.

10. GRUMBACH, M. M.; BLANC, W. A., y ENGLE, E. T.—*J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 17, 703, 1957.
11. KISSEL, P., y ARNOULD, G.—*Rev. Neurol.*, 91, 299, 1954.
12. KLEIN, D.—*Proceedings of the IV International Congress of Neurology, Excerpta Medica Found., The Netherlands*, 90, 1957.
13. KLEIN, D.—*La Dystrophie myotonique (STEINERT) et la myotonie congenitale (THOMSON) en Suisse*, Suppl. vol. 7, *J. Genet. Hum.*, ed. *Medicine et Hygiene*, Geneva, 1958.
14. KOCH, E.; TAUBERT, M., y WACHTEL, J.—*Medizinische*, 40, 1421, 1956.
15. KOLB, L. C.; HARVEY, A. M., y WHITEHILL, M. R.—*Bull. J. Hopkins Hosp.*, 62, 188, 1938.
16. LYNAS, M. A.—*Am. J. Human Genet.*, 21, 318, 1957.
17. MAHOUEAU, D.; DELAMARE, J.; DAUM, S., y DUBRISAY, J.—*Bull. Men. Soc. Med. Hop.*, Paris, 72, 383, 1956.
18. OREL, H.—*Zeits. f. Kinderheilk.*, 2, 350, 1929.
19. MILHORAT, A., y WOLF, J.—*Arch. Neurol. and Psychiat.*, 9, 37, 1938.
20. PONCHER, J., y WADE, L.—*Am. J. Dis. Children*, 55, 945, 1936.
21. RAMORINO, C.—*Giorn. ital. delle malattie veneree*, 1924.
22. SJOGREN, T., y LARSON, T.—*Acta psychiat.*, 32, suppl. 113, Copenhagen, 1957.
23. SODERHJELM, L., y ENELL, H.—*Nord. Med.*, 57, 1957.
24. SORSBY, A.—*Clinical genetics*, London, 1953.
25. SPOTA, B. B., e NOVIZKI, I.—*Prensa Méd. Arg.*, 42, 1428, 1955. *Arq. de Neuropsiquiatria (Sao Paulo)*, 13, 223, 1955.
26. STEIN, W., y STRZALKO, M.—*Neurol. neurochir. psychiat. polska*, 6, 23, 1956.
27. TRELLES, J. O., y ARAMBAS, A.—*Rev. Neurol.*, 97, 217, 1957.
28. ARING, C. D., y COBB, S.—*Medicine*, 14, 77, 1935.

SUMMARY

Two families are presented one of them suffering from simple ichthyosis, 4 cases in 3 generations (3 male and 1 female) and the other suffering from myotonic dystrophy or Steinert's illness, 2 cases in 3 generations (2 males).

Common ichthyosis appears as a simple autosomic dominant inheritance and myotonic dystrophy as dominant without the possibility of assuring whether it is holandric or autosomic. The union of both families allows to find a generation in which there appears one patient with both illnesses associated and another one only suffering from common ichthyosis. It is the question of a casual union the association and dissociation of which permits to assure its clinic and genetic independence.

The metabolism of creatin and creatinin was studied in both cases and no conclusive alterations were found in the one suffering from simple ichthyosis. The interest in a hypothalamic-diencephalic association is claimed for metabolic alterations of myotonic dystrophy (M. D.) associated with endocrinous and muscular lesions.

The possibility of a chromosomic removal of the autosomic gene with the sexual chromosome at the M. D. is raised which might perhaps explain some anomalies in the transfer and recent finding of the female sexual chromatinic particle in men suffering from myotonic dystrophy. The presence of ichthyosis together with other neuro-psychiatric and muscular alterations is revised, thus confirming the fact that it is the question of a casual association in the case presented.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über zwei Familien berichtet; bei einer kamen in drei Generationen 4 Fälle von

einfacher Ichthyose vor (3 Männer und eine Frau) und bei der zweiten in drei Generationen zwei Fälle (beide männlichen Geschlechts) von myotonischer Dystrophie oder Steinert'schen Krankheit.

Bei der Ichthyose vulgaris handelte es sich um einfache, dominante, autosomische und bei der myotonischen Dystrophie um dominante Vererbungen, doch konnte bei diesen letzteren nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob sie holandrischer oder autosomischer Natur waren. Die Vereinigung der beiden Familien brachte eine Generation hervor in welcher es einem Fall mit Ichthyose vulgaris einen zweiten an beiden Erkrankungen leidenden Fall gab. Das Zusammentreffen war ganz zufällig und durch Assoziation oder Dissoziation kann die klinische und genetische Unabhängigkeit gesichert werden.

Bei beiden Fällen wurde der Kreatin-Kreatinimetabolismus geprüft, wobei in dem Fall von einfacher Ichthyose keine Veränderungen zu finden waren, die ein abschliessendes Urteil gestatten. Hinsichtlich der metabolischen Veränderungen bei Fällen von myotonischer Dystrophie (M. D.) wird nebst der endokrinen und muskulären Läsionen auch auf den Anteil einer engen Beziehung Hypothalamus-Diencephalon hingewiesen.

Es besteht die Möglichkeit, dass es bei M. D. zu einer Verwechslung zwischen autosomischen Gen und sexuellen Chromosom kommt und dass dieselbe vielleicht einige Anomalien der Übertragung erklären könnte, sowie das Vorkommen von weiblichen geschlechtlichen chromatinischen Partikeln bei Männern mit myotonischer Dystrophie, wie kürzlich nachgewiesen werden konnte. Es wird das Vorkommen von Ichthyose in Begleitung anderer neuro-psychiatrischer Veränderungen überprüft und der Beweis erbracht, dass es sich dem besprochenen Fall um eine rein zufällige Assoziation handelte.

RÉSUMÉ

On présente deux familles; une atteinte d'ichthyose simple, 4 cas sur 3 générations (3 hommes et une femme) et l'autre avec dystrophie myotonique ou maladie de Steinert, 2 cas sur 3 générations (2 hommes).

L'ichthyose vulgaire apparaît comme héritage dominant simple autosomique et la dystrophie myotonique comme dominante, sans pouvoir assurer si elle est holandrique ou autosomique. L'union des deux familles permet de trouver une génération où il y a un malade avec les deux maladies associées et un autre avec l'ichthyose vulgaire uniquement. Il s'agit d'une réunion casuelle dont l'association et dissociation permettent d'assurer leur indépendance clinique et génétique.

On étudie le métabolisme créatine-crétinine dans les deux cas, ne trouvant pas d'altérations concluantes dans la famille atteinte

d'ichthyose simple. On postule l'interêt d'une vinculation hypothalamique-diencephalique pour les altérations métaboliques de la dystrophie myotonique (M. M.) associées aux altérations endocrines et musculaires.

On présente la possibilité d'un changement cromosomique du gène autosomique dans la D. M. avec le cromosoma sexual qui explique peut-être certaines anormalités dans la transmission et le fait d'avoir trouvé dernièrement la particule cromatinique sexuelle féminine dans des hommes atteints de dystrophie myotonique. On révisé la présence de l'ichthyose dans d'autres altérations neuro-psychiatriques et musculaires, en confirmant qu'il s'agit d'une association casuelle dans le cas présenté.

INFLUENCIA DE ALGUNOS EXTRACTOS ORGANICOS ANIMALES SOBRE LA PRESION ARTERIAL

J. M. DE GANDARIAS.

Profesor Adjunto de Fisiología General.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
Instituto Español de Fisiología y Bioquímica.
Agregación de Fisiología Humana (Prof. E. Romo).
Valladolid.

Pocos aspectos de la fisiología y bioquímica del bazo son bien conocidos en la actualidad: su papel en la hematopoyesis, su función de almacén de sangre y su generosidad para responder a la disminución del oxígeno o de la hemoglobina circulantes, con descargas de la sangre coleccionada en su seno, que contribuyen por su contenido en eritrocitos a conjurar los riesgos de la anoxia.

En la actualidad despiertan gran interés los enzimas encontrados en esta víscera, que operan sobre distintas fases metabólicas de los glúcidos y prótidos, fundamentalmente.

No obstante, consideramos que hay mucho campo por estudiar en dicho órgano. Nuestro objetivo ha sido la investigación de la posible influencia que ejercerían el bazo y el páncreas sobre la presión arterial.

Hemos experimentado en 12 gatos y 9 conejos. El peso de los animales varió, de 1,7 a 2,6 kg. La anestesia utilizada fue a base de éter y cloralosa en los gatos. En los conejos empleamos cloralosa exclusivamente.

En todos los casos se registró la presión arterial intracarotídea, con manómetro de mercurio e inscripción sobre papel ahumado.

Los extractos pancreáticos y esplénicos se inyectaron por vía endovenosa: safena en los gatos y vena marginal en los conejos.

Los extractos citados se prepararon del modo que sigue: cada gramo de bazo o páncreas fue tratado con 10 ml., a partes iguales, de las soluciones de sulfato de cinc e hidróxido de bario (a las concentraciones reco-

mendadas por SOMOGYI en su técnica de dosificación de la glucemia para la desproteinización de la sangre).

El filtrado correspondiente, exento de proteínas, fue inyectado por vía venosa a los animales, a la dosis y pH que se indican bajo el epígrafe de Resultados.

Se registró la presión arterial en gatos y conejos normales, esplenoprivos y adrenoprivos.

La adrenalectomía doble se practicó por vía anterior. Mientras tanto, se ocluía la arteria carótida conectada al sistema manométrico.

RESULTADOS.

En la figura 1 se advierte un registro de la presión arterial en un gato, que alcanza un valor de 135 mm de Hg. Al inyectar 2,5 ml. de un extracto esplénico, pH 5, se provoca un descenso de la presión arterial, muy acusado en un principio y más lento después, estacionándose la caída, durante unos 3 minutos, al nivel de 85 mm. de Hg. La recuperación tensional es muy pausada.

La figura 2 pone de manifiesto la hipotensión arterial desencadenada en un gato por la inyección de 1,2 ml. de extracto esplénico, pH 5. El descenso es más señalado que en el ejemplo anterior, pese a que la dosis aplicada es la mitad aproximadamente. La restitución de la presión a cifras normales es muy rápida e incluso se alcanzan valores que superan a los tomados como base de referencia. El curso de la tensión —a continuación de la fase recuperatoria— se caracteriza por la aparición de grandes oscilaciones cuya amplitud excede en 3-8 veces el tipo de gráfica que nos sirve de comparación. Estas irregularidades en el trazado persisten durante más de 50 minutos.

En otro caso, figura 3, la presión arterial en un gato, que era de unos 100 mm. de Hg., desciende, por la inyección de 2 ml. de un extracto pancreático, pH 5, muy bruscamente al comienzo y alarmantemente después, hasta bajar a 60 mm. de Hg. El curso hipotensor continúa y la cifra mínima registrada es de 40 mm. de Hg. En este momento ocluimos la arteria carótida con una pinza vascular para impedir la penetración de líquido manométrico en el torrente circulatorio. El animal no se recuperó sino parcialmente hasta transcurridos 35 minutos.

Otro ejemplo más del influjo hipotensor, ejercido por los extractos esplénicos y pancreáticos con pH bajos, lo ofrecemos en la figura 4. La gráfica reproduce la hipotensión motivada por la inyección de 1,5 ml. de extracto esplénico, pH 5, en un conejo. El efecto es menos marcado que en los ejemplos precedentes. La cifra de partida es de 132 mm. de Hg., y por el descenso baja a 115 mm. de Hg. No obstante, después de una recuperación transitoria aparece de nuevo una discreta hipotensión, que persiste más de 30 minutos.

La inyección de extractos de estos órganos, cuyo pH es más elevado, da lugar a respuestas hipertensoras moderadas. La figura 5 refleja los débiles efectos hipertensores de los extractos mencionados.