

- RAISCH, O.—Zentbl. f. Chir., 70, 390, 1943.
 RIDDLE, M. C.—Ibidem, 46, 417, 1930.
 RODRÍGUEZ VALDÉS, E.—Tesis doctoral. C. S. Valdecilla, 1946.
 ROSIN, H. y E. BIBERGEL.—Z. Klin. Med., 54, 196, 1904.
 SEYFARTH, C.—Folia Haemat., 34, 7, 1927.
 SEYFAHRT, C. y R. JURGENS.—Virchows Arch., 266, 676, 1927.
 SIERRA CANO, L. y E. R. VALDÉS.—Cirugía del aparato locomotor. Vol. II, fasc. 3.º Madrid, 1945.
 SLANY, A.—Arch. f. Orthop. Unfall. Chir., 43, 131, 1944.
 TRACHTTEMBERG, F.—Folia Haemat., 46, 1, 1932.

SUMMARY

In 12 patients with fractures treated by Küntscher's method a high reticulocyte count is observed while the steel support is in position, together with a lowering of the red corpuscles and haemoglobin. The condition is amenable to treatment with iron and liver extract.

In dogs to whom Küntscher's method is applied, a lowering of concentration of the maturing substances of reticulocytes in the plasma is observed. These later rise but never up to normal levels even after the removal of the pin. This condition is also removed by liver extract.

The author believes that the disturbance is due to a general alteration in the regulating mechanism of the haemopoietic system caused by the steel pin, possibly by a reflex mechanism.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 12 Patienten mit Frakturen, die nach der Küntscherschen Methode behandelt worden waren, fand man eine erhöhte Retikulozytenzahl in der Zeit, in der der Stahlnagel eingelegt war. Ebenso bestand eine Abnahme der roten Blutkörperchen und des Haemoglobins, die auf Verabreichung von Eisen und Leberextrakt besser wurden.

Bei mit der Küntscherschen Methode behandelten Hunden beobachtete man eine Abnahme in der Konzentration der reifen Retikulozyten-substanzen im Plasma. Später nehmen dieselben zu, erreichen aber niemals normale Werte, wenn auch der Nagel herausgezogen ist. Diese Störung wird ebenfalls durch Leberextrakt korrigiert.

Man nimmt an, diese Veränderung auf einer allgemeinen Veränderung in den regulierenden Mechanismen des haematopoëtischen Systems beruht, die vielleicht durch einen Reflexmechanismus durch den Stahlnagel hervorgerufen wird.

RÉSUMÉ

Chez douze malades avec fracture traités par la méthode de Küntscher, on trouve un chiffre élevé de reticulocytes pendant que la tige d'acier demeure en place, ainsi qu'une descente des globules rouges et de l'hémoglobine qui cède à l'administration de fer et d'extrait de foie.

Chez des chiens enchevillés avec la méthode de Küntscher on observe une descente de la concentration des substances mûrissantes de reticulocytes, dans le plasma, puis celles-ci s'élé-

vent mais sans ne jamais atteindre les chiffres normaux même après l'extraction du clou. Ce trouble peut de même être corrigé avec de l'extrait hépatique.

On croit que le trouble est dû à une altération générale des mécanismes régulateurs du système hématopoïétique provoqué par la tige d'acier, possiblement par un mécanisme réflexe.

CONTRIBUCIÓN A LA CASUÍSTICA DEL SINDROME DE "WATERHOUSE - FRIDE-RICHSEN"

(*Sepsis fulminante con hemorragia suprarrenal*)

J. PELÁEZ REDONDO

Profesor Auxiliar.

Clinica Médica Universitaria de Salamanca.
 Prof. QUEROL NAVAS.

SUMARIO: Concepto. — Caso clínico. — Frecuencia. — Edad. — Constitución y antecedentes. — Sintomatología: Pródromos y comienzo. — Evolución. — Alteraciones citológicas y químicas de la sangre. — Curso y pronóstico. — Anatomía patológica. — Etiología. — Patogenia. — Posibilidades terapéuticas. — Literatura.

El llamado "síndrome de Waterhouse-Friedrichsen" (WF) suele presentarse con caracteres clínicos muy precisos, y su observación es relativamente rara. Hemos tenido ocasión de ver un interesante caso en la clínica del Prof. QUEROL NAVAS, que damos a la publicidad como contribución al incremento de la casuística conocida.

Se caracteriza el WF por su presentación brusca con el cuadro de un proceso infeccioso agudísimo, acompañado de profundos trastornos nerviosos y circulatorios, por la aparición ulterior de un exantema hemorrágico y por su gravedad extrema, que ocasiona el fallecimiento del enfermo en el curso de pocas horas, pudiendo añadirse que en el examen necrópsico existe, como hallazgo más constante, una hemorragia de ambas cápsulas suprarrenales.

CASO CLÍNICO.—Historia núm. 821/45. J. G. B. Hombre de cuarenta y nueve años, natural de Valdefuentes de Sagarin (Salamanca), residente en el mismo lugar. Profesión, tamborilero. Ingresó en la Clínica el 30 de enero de 1945.

A. H.—Padre murió de un *cáncer de cara*. Madre, también fallecida, pero ignora la causa. Seis hermanos, de los que uno ha fallecido de causa ignorada.

A. P.—Desde hace varios años padece un hidrocele de bastante tamafío, que no le ocasiona grandes molestias. Hace nueve meses tuvo paludismo, que comenzó a tratar muy precozmente con quinina; prolongó durante quince días el tratamiento, y posteriormente no ha tenido más molestias.

Enfermedad actual.—El pasado dia 27 por la noche,

estando ya acostado, tuvo dolores abdominales de tipo cólico, con vómitos y diarreas. Todo esto persistió, más atenuado, el día siguiente, apareciendo también fiebre, cuya intensidad no es referida. A las nueve de la noche fué visto por su médico de cabecera, quien prescribió un tratamiento con Cibazol. Por entonces el aspecto del enfermo era "francamente malo". A las dos de la madrugada del día 29, persistiendo la fiebre alta, los familiares notaron la aparición de numerosas manchas por todo el cuerpo. Todo ese día el enfermo mostró una intensa excitación psíquica, y en vista de la gravedad decidieron ingresararlo en el Hospital.

Por sospechar la existencia de una afección abdominal de tipo quirúrgico, lo ingresaron en la mañana del día 30 en la Clínica del Prof. MORAZA, desde donde fué enviado a ésta. Al ingresar, persiste todo lo anotado, con un estado de conciencia muy obnubilado, casi comatoso. (Los datos de anamnesis son proporcionados por un hijo del enfermo.)

Exploración (31-I-45).—Mal estado de nutrición. Conciencia intensamente obnubilada, sin responder a las preguntas que se le hacen. Presenta movimientos de tipo carfológico. Mantiene los ojos abiertos, y es capaz de seguir con la mirada algunos estímulos. Se aprecian las pupilas dilatadas, faltando el reflejo a la luz. Ptosis palpebral derecha.

Repartidas por todo el tronco y extremidades existen gran cantidad de manchas azuladas de púrpuras,

lares. En el interior de dos de éstas se ve claramente un gran número de diplococos (fig. 2).

Durante todo el día 31 el enfermo continúa en el mismo estado; se inyecta suero fisiológico, calcio, vitamina C en dosis fuertes, cardiazol, cafeína, etc. El paciente falleció en la madrugada del día siguiente.

Necropsia.—(Prof. CARRATO IBÁÑEZ.)

Piel.—Datos coincidentes con los de la exploración clínica.

Cavidad torácica.—Adherencias de pulmón izquierdo de mediana intensidad, especialmente en base. Pulmón derecho libre. Hemorragia en base de pulmón izquierdo y congestión del mismo lado. Dilatación de aurícula y ventrículos.

Cavidad abdominal.—Bazo muy friable. Las cápsulas suprarrenales con hemorragia en la porción medular. Estasis venosa en asas intestinales.

Genitales.—Hidrocele derecho con atrofia testicular del mismo lado.

Cráneo.—Hemorragia meníngea puntiforme. Edema en el espacio subdural. Focos de petequias y reblandecimiento en la cápsula interna y en cuerpo estriado—núcleo caudal—de ambos lados.

Microscopía.—Hígado.—Proliferación intersticial de células endoteliales. Tumefacción turbia de las células del parénquima. Estasis biliar.

Bazo.—Atrofia de los folículos de Malpighio. Hiperasplasia reticular. Focos hemorrágicos.

Suprarrenales.—Zonas hemorrágicas intersticiales en capa medular y reticular de la corteza.

Riñón.—Dilatación de las asas glomerulares y aumento de núcleos. Soldadura de las hojas de la cápsula de Bowmann. Cilindros granulosos en los tubos contorneados. Alguna proliferación de células intersticiales.

Corazón.—Infiltración de células redondas.

FRECUENCIA. — Corresponde a MARCHAND el mérito de haber sido el primero que, en 1880, comunicó un caso presentado por él como "Morbus Werlhof agudo con hemorragias en ambas suprarrenales". Años más tarde, en 1894, el inglés VÖLKER observó un enfermo similar, sospechando que se tratase de una forma agudísima de viruela, afección que por entonces no era rara en su país. En años sucesivos fueron comunicados casos semejantes por BATTIN (uno), GARROD y DRYSDALE (tres), ANDREWES (uno), en 1898; TALBOT (dos), en 1900; BLAHER y BLILEY (cuatro) y LITTLE (cinco), en 1901; LANGMEAD (tres), DUDGEON (tres), en 1904, y ANDREWES (uno), en 1906.

En 1911 WATERHOUSE aportó un nuevo caso, y recogió 13 de la literatura, realizando un acabado estudio clínico, que fué mejorado en 1918 por FRIDERICHSEN con la aportación de dos casos propios, habiéndose publicado además hasta ese año los de BORBERG (uno), en 1913; MAC LAGAN y COOKE, en 1916; ELLIOT y KAYE y NETTER, SALAMIER y BLANCHIER, en 1917, y GRÄTZ y DEUSSING (primer caso alemán), en 1918.

A pesar de la comunicación de FRIDERICHSEN, no aumentó notablemente el número de casos publicados, y así, en el decenio 1920-30, sólo hallamos en la literatura los de VÍCTOR (uno), HERRICK (dos), DWYER (uno), RABINOWITZ (dos), KESSEL (uno), BATTLEY (uno) y BROWN (uno). En cambio, a partir de 1930, y principalmente por la aportación de autores suizos (BAUMANN, GLANZMANN, BAMATTER), se multiplica el número de casos comunicados, aunque conservando

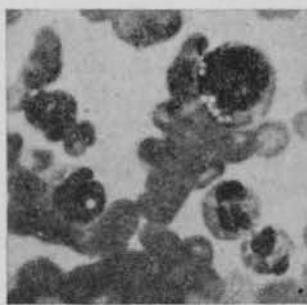


Fig. 1.



Fig. 2.

petequia y equimosis, de contorno irregular, y predominando las de diámetro de tres a seis milímetros, muchas de las cuales presentan en su centro una ligera depresión más clara, de aspecto isquémico. Hidrocele de considerable tamaño en el lado derecho, que en su casi totalidad aparece cubierto por un equimosis. No hay edema ni infartos ganglionares apreciables.

Lengua intensamente saburral, enrojecida en el centro y muy seca. En la cavidad bucal hay abundantes fuliginosidades. Faringe muy enrojecida, con amigdalas de tamaño normal.

Aparato respiratorio, normal. Circulatorio: Pulso, a 125, muy blando y arrítmico. Corazón, tonos normales, algo apagados. Abdomen y resto de exploración, normal.

Tensión arterial, 11,5/7. Temperatura, 39,6.

Hemograma.—Hematies, 3.450.000. Hb, 70 por 100. V. G., 1. Leucocitos, 28.300. Mielocitos, 1,2. Metamielocitos, 2,2. Bastonados, 8,4. Segmentados, 78,4. Eosinófilos, 2,6. Basófilos, 0,0. Linfocitos, 6,2. Monocitos, 1,0.

Discreta anisocitosis. Entre los leucocitos hay un predominio acusado de formas con granulación tóxica intensa; algunos presentan también vacuolas citoplasmáticas y picnosis nuclear anormalmente intensa (figura 1).

Trombocitos (método directo), 402.000.

Tiempo de coagulación, 3/6'.

Tiempo de hemorragia, 7'.

Rumpel-Leede claramente positivo.

Punción esternal.—Se obtiene un producto en el que hay un predominio evidente de sangre periférica, por lo que se renuncia a realizar mielograma. La observación demuestra, no obstante, la existencia de toda clase de elementos mieloides con vacuolización. También se aprecia una cierta abundancia de células reticu-

siempre el carácter de su rareza clínica. En la actualidad existen en la literatura alrededor de 160-170 de síndrome de WF. Entre tales casos, conocemos los españoles publicados por PÉREZ SOLER (cuatro), ALLUE (uno) y VILLAESPESA (uno); también DÍAZ RUBIO tiene dos observaciones en adultos, publicadas recientemente en esta Revista, y el Prof. ARCE ha visto tres casos en Santander.

EDAD.—Desde un principio llamó la atención el hecho de que la mayoría de los casos de WF se presentan en niños de corta edad—aunque precisamente uno de los enfermos de FRIDERICHSSEN tenía catorce años—, y en la literatura antigua sólo figura como notable a este respecto el caso de ANDREWES, en 1906, en que se trataba de un colega de cincuenta y tres años. En la revisión de AEGERTER, de 1936, figuran 57 casos, de ellos dos propios, repartidos del siguiente modo:

CUADRO I.—(Datos de AEGERTER).

EDAD	Núm.	%
Menos de 6 meses.....	15	26
Hasta 1 año	29	52
Hasta 2 años	40	70
Adultos	6 (*)	

(*) De ellos, 3 de más de cincuenta años.

KAMBER, en 1937, reúne 61 casos, y da el siguiente cuadro:

CUADRO II.—(KAMBER).

EDAD	Núm.	%
6 semanas a 2 años.....	40	66
2 a 4 años	3	5
5 y medio a 14 años	4	7
18 a 24 años	12	20
46 y 53 años	2	3

A pesar de la falta de total concordia de estas estadísticas, se aprecia en ellas de un modo claro el predominio de edades tempranas. En 1944 THOMAS y LEIPHARDT dan como muy próxima a 150 la cifra total de casos publicados, y de ellos solamente 19 en adultos, aportando los mismos autores un caso de treinta y cuatro y otro de cuarenta y seis años. En el mismo año, COSGRIFF ha comunicado 4 casos más en adultos, y MARANGONI y D'AGATI otros dos en muchachos de veinte años. Entre los 5 enfermos recientemente publicados por HOLMES y COWAN, figura uno de quince años y otro de veintiuno, aunque este último es, para nosotros, de diagnóstico muy discutible. En total, podemos decir que existen comunicados de 25 a 30 casos en adul-

tos, a los que añadimos el nuestro, de cuarenta y nueve años; entre todos ellos el más notable es, al parecer, el de ALTSCHULE, que tenía setenta y dos años, publicado en 1939.

SEXO Y RAZA.—En contra del notable predominio del WF por las edades tempranas, ninguna diferencia clara se ha apreciado en lo que a sexo y raza se refiere. Respecto a esta última, podríamos colegir alguna orientación estudiando la nacionalidad de los casos comunicados, pero tratándose de un número total evidentemente bajo y de un síndrome poco conocido, muchos de cuyos casos pasan sin duda desapercibidos, sobre todo en los países en que su conocimiento se halla poco difundido, no creemos puedan extraerse conclusiones sólidas. Baste recordar que en un pequeño y heterogéneo país, Suiza, se ha publicado un considerable número de casos desde las primeras y bien difundidas comunicaciones de BAUMANN, GLANZMANN y BATTER.

CONSTITUCIÓN Y ANTECEDENTES.—En casi todos los casos conocidos de WF, los enfermos se hallaban previamente en un buen estado de nutrición e incluso, en lo que a los niños se refiere, con más peso y talla de los correspondientes a su edad. BAUMANN halló a veces signos discretos de raquitismo, y KAMBER hace la observación de que el WF muestra cierta predilección por niños que primero tuvieron lactancia natural y luego mixta (!).

Numerosos pediatras han señalado en sus enfermitos un "hábito pastoso", y otros, con alguna insistencia, admiten un "status timicolinfático", lo que, señalado por primera vez por RABINOWITZ en 1923, ha sido luego comprobado por H. MAGNUSSON, MORISON, HOLMES y COWAN, KAMBER, etc., siendo, en cambio, negada tal circunstancia como factor etiológico por algunos otros, entre ellos THOMAS y LEIPHARDT. Los datos anatómicos sobre los que pudiera basarse con seguridad la existencia de tal "status" son sumamente inconstantes en los casos conocidos, mereciendo si acaso destacarse un enfermo de HOLMES y COWAN de ocho años, cuyo timo pesó 41 gramos; otro de AEGERTER, con siete años y 38 gramos; uno de COCHERI, con tres meses y 45 gramos, y uno de GRASSER, con un año y siete meses, cuyo timo fué de 75 gramos. Desde luego que en la mayoría de los casos no ha podido aceptarse plenamente la hiperplasia timica, como tampoco se han hallado, con caracteres más o menos constantes, alteraciones macro o microscópicas en las restantes estructuras linfoides.

La admisión del "status timicolinfático" como uno de los factores etiológicos del WF, se ha fundado más que nada en la frecuente existencia del "hábito pastoso" y en consideraciones teóricas basadas en parte en el hecho, señalado por BIEDL, WIESEL y HEDINGER, de que en tal "status" habría una hipoplasia del tejido

cromafín que predispondría a la aparición de lesiones suprarrenales.

Aparte peculiaridades tan inconstantes e imprecisas, lo habitual es que el WF se presente en sujetos que hasta entonces se hallaban en plena salud. Como antecedentes curiosos podemos citar los de un caso de KAMBER, que ingresó en el Hospital por una fractura del frontal, comenzando el síndrome treinta y seis horas después; otro de GRASSER, en el que se presentó el WF unos días después de haber sufrido una esplenectomía por ictericia hemolítica, a continuación de la cual tuvo una difteria nasal, y otro de MARANGONI y D'AGATI, que comenzó con una inflamación pulmonar aguda, presentándose el WF ocho días después.

En nuestro enfermo, aparte la existencia antigua de un hidrocele y el haber tenido nueve meses antes un paludismo que fué precozmente diagnosticado y bien tratado, no existieron antecedentes valorables.

SINTOMATOLOGÍA.

Pródromos y comienzo.—No son excepcionales los casos en que desde algún día antes se ha observado en los niños cierto cansancio, apatía, intranquilidad, febrícula y, sobre todo, síntomas catarrales altos. También, aunque esto ya con frecuencia muy diversa de unos a otros autores, síntomas digestivos; recordemos que en nuestro enfermo hubo primero un síndrome abdominal con vómitos, diarrea y dolores de tipo cólico, y algo similar ocurrió en el caso de setenta y dos años de ALTSCHULE, en el que la sintomatología inicial llevó a pensar en una oclusión intestinal, por la que fué intervenido, sin hallar nada que confirmara el diagnóstico; poco después aparecieron petequias, y el enfermo falleció, encontrándose en la sección un cáncer de pulmón y hemorragias masivas en ambas suprarrenales, cosas que no fueron ni sospechadas en vida. Síntomas parecidos tuvo un enfermito de BAMATTER, y por su parte, AEGERTER señala la frecuencia con que tal cosa ocurre, pues encontró sintomatología de comienzo digestivo en 31 casos de los 57 por él conocidos, entre ellos dos que sirvieron a WATERHOUSE para su revisión.

En los niños, lo más habitual es un comienzo brusco, "apoplectiforme" (BAUMANN), despertándose, en la tan frecuente presentación nocturna, con un grito, temperatura de 39-40 grados, pulso rápido y gran excitación. Esta última suele ser de corta duración, cayendo el enfermo en un período de "shock", durante el cual aparece en un estado semicomatoso interrumpido a veces por convulsiones tónico-clónicas; está lívido y con mucosas cianóticas. Transcurrido algún tiempo, a veces solamente horas, aparecen las alteraciones hemorrágicas de piel y mucosas, y queda constituida la totalidad del síndrome.

Evolución.—Sistematizando la observación del enfermo, hallamos, de un modo constante, amigdalas y faringe fuertemente enrojecidas, y esta útica cubierta a veces de fuliginosidades. La lengua aparece enrojecida y saburral, y en los períodos finales puede existir sialorrea, que fué hemorrágica en un caso de BAUMANN.

El abdomen aparece muchas veces meteorizado, habiéndose señalado hepato y esplenomegalia en un caso de KAMBER y esplenomegalia aislada en otros varios, entre ellos dos de PÉREZ SOLER. En los niños existe la posibilidad de percibir por palpación las suprarrenales engrosadas a causa de la hemorragia.

En aparato respiratorio pueden hallarse signos correspondientes a la afección catarral de comienzo, pero lo más característico es la respiración sumamente acelerada y muy superficial que, con frecuencia, y teniendo en cuenta el comienzo agudo y febril, hace pensar en la existencia de un proceso neumónico, siendo aplicable a tales casos la acertada expresión de "pseudoneumonía infantum", con la que GOLDZIEMER designó el cuadro clínico de la apoplejia suprarrenal del recién nacido.

Aparato circulatorio.—Ya dejamos señalada la taquicardia que siempre existe, y que generalmente es más elevada de lo que corresponde al aumento de temperatura. En nuestro enfermo fué de 125 en el momento de la primera exploración, y posteriormente se elevó a 160 por minuto. Cifras muy superiores hallamos con frecuencia en la literatura, lo que, sumado a la nada rara existencia de arritmias y a que el pulso suele ser sumamente blando, hace que muchas veces sea difícil el fijar con exactitud su frecuencia. La tensión arterial es habitualmente baja, habiéndose podido controlar cifras tan extraordinarias como 6 máx./4 mín. (MARANGONI y D'AGATI). Por ello, casi no habría que decirlo, existe en el WF una marcada tendencia al colapso circulatorio.

La temperatura que, como ya señalamos, suele elevarse de un modo brusco, se mantiene en cifras altas, no siendo infrecuente la observación de niveles hiperpiréticos, hasta 42,3 en un caso de LITTLE. Sin embargo, en las tomas de temperatura se debe tener presente que son varios los autores que han observado la existencia de grandes diferencias regionales. BAUMANN, en la descripción clínica de alguno de sus casos, dice que la piel tenía en algunos sitios "frialdad de hielo", y en un enfermo de H. MAGNUSSON se halló 40,8 junto al pecho derecho, 34,7 en la parte anterior del muslo y 37 en el recto.

Junto a los síntomas hasta ahora descritos, los *cutáneos* vienen a completar—y a caracterizar—el cuadro clínico. De un lado, y coincidiendo generalmente con las zonas hipotérmicas, suele haber grandes manchas lívido-azuladas, que recuerdan por su aspecto a las cadavéricas, las cuales han sido atribuidas por H. MAGNUSSON a parálisis vasomotora regional. De otro, BAUMANN ha visto exantemas fugaces de tipo mor-

biliforme. Pero lo verdaderamente típico es la aparición de un exantema hemorrágico. Su presentación suele ser precoz y brusca y su topografía irregular, pero sin respetar región alguna, aunque en un caso visto por SCHULTEN y DEGWITZ quedó relativamente indemne el abdomen. El exantema está constituido por petequias, equimosis y hasta verdaderas sugilaciones. Tal ocurrió en nuestro enfermo, en el que señalamos también la particularidad de que los elementos petequiales, que eran los predominantes, presentaban en su mayoría un centro más claro, de color parduzco, en el que se apreciaba una discreta depresión en forma de embudo; tal descripción del exantema en el WF sólo la hemos hecho en un trabajo de WEITKAMP.

La naturaleza de estos signos cutáneos ha sido diversamente interpretada. En general se admite que son hemorragias de los capilares de piel y mucosas, pero no falta quien piensa que se trata sencillamente de microembolias (WEITKAMP) o simples dilataciones vasculares sin extravasación eritrocítica (RUTISHAUER y BARBEY, H. MAGNUSSON). Nosotros creemos en estas posibilidades, ya que su afirmación parte de observaciones correctas. Y en que se refiere a microembolias, el aspecto de los elementos más numerosos de nuestro enfermo hace pensar en ello con toda evidencia; pero no se puede negar que existen también hemorragias auténticas, aun sin necesidad de un análisis histológico, si se piensa en las equimosis y sugilaciones que con tanta frecuencia existen y en la evidente lesión, o disfunción, del endotelio capilar, revelada por la prolongación del tiempo de hemorragia y la positividad del signo de Rumpel-Leede, como existió en nuestro enfermo.

Hemorragias más o menos extensas, accesibles al examen clínico, se han observado además en esclerótica y conjuntiva (KAMBER, BATTLEY, GHON, RABINOWITZ, GLANZMANN), y mucosa bucal (KAMBER, BATTLEY, HENDERSON y PETIGREW, GRÄTZ y DEUSSING, AEGERTER). Como expresión de ellas en otros lugares se han interpretado algunas melenas y hematurias observadas en el WF.

Por parte del sistema nervioso no suele existir una abundante sintomatología aparte, claro está, de las convulsiones y del estado comatoso. Nos interesa dejar señalado que sólo en pocos casos se han hallado síntomas meníngeos evidentes, porque, como más adelante veremos, el concepto etiológico más aceptado señala al meningococo como responsable del WF.

Líquido cefalorraquídeo.—Por la poca constancia de los síntomas meníngeos no puede extrañarnos que poseamos datos relativamente escasos acerca de las posibles alteraciones del líquido cefalorraquídeo, cosa que también está en gran parte condicionada por la tremenda gravedad y rápida evolución del WF, que muchas veces no deja lugar para la realización de una punción lumbar. Aparte los datos meramente bacteriológicos, de lo que más adelante trataré-

mos, citaremos algunos ejemplos de hallazgos positivos, como uno de KAMBER, con líquido de tensión normal, Pandy ligeramente positivo, Nonne negativo y 18/3 células, de ellas el 60 por 100 linfocitos. Alteraciones típicas de meningitis, halladas en vida, presentó el caso número 5 de HOLMES y COWAN—cuyo diagnóstico es, a juicio nuestro, erróneo—, el caso núm. 3 de GRASSER, uno de los de BAUMANN, otro de los de BAMATTER, el núm. 3 de los que FRÖHNER describe como formas de transición entre la meningitis meningocócica y el WF; es también interesante el caso núm. 2 de PÉREZ SOLER, que ofreció el cuadro de una meningitis aséptica linfomonocitaria. Aparte estos ejemplos, son bastante numerosos los casos que ofrecieron un líquido cefalorraquídeo completamente normal en los aspectos físico-químico, citológico y bacteriológico.

Por parte del aparato urinario, además de las posibles hematurias a que ya hemos aludido, por hemorragias en pelvis renal (KAMBER) o en vejiga (GHON), puede haber albuminuria discreta con leucocitos y cilindros hialinos (BAUMANN); en uno de los casos de MARANGONI y D'AGATI hubo anuria en las primeras veinticuatro horas, y luego, hasta que falleció, a las ochenta horas, marcada poliuria.

ALTERACIONES CITOLÓGICAS Y QUÍMICAS DE LA SANGRE.

Las mismas razones que exponíamos al tratar de los pocos datos que poseemos acerca de las alteraciones del líquido cefalorraquídeo, han influido en igual sentido sobre los restantes datos de laboratorio.

Citología.—En la serie roja no se han señalado grandes alteraciones cuantitativas, oscilando las cifras entre 3.430.000 (BATTLEY) y 5.121.000 (BAMATTER). Desde el punto de vista cualitativo, nosotros hallamos una discreta anisocitosis, y son varios los autores (LANDIS, KAMBER, ANDREWES, GLANZMANN, PÉREZ SOLER, etc.), que han visto normoblastos en sangre.

La serie leucocitaria suele aparecer profundamente alterada. Aparte algunos casos, como uno muy dudoso de OLIVA, otro de SCHULTEN, que tuvo "cierta leucopenia" y uno de RABINOWITZ, con 7.400 leucocitos, en casi todos se ha encontrado leucocitosis, desde cifras discretas, como 11.000 (GRÄTZ y DEUSSING), hasta otras muy acusadas, como la de nuestro caso (28.300) y 31.000 (MCLAGAN y COOKE), 42.000 (PÉREZ SOLER), 47.000 y 66.000 (MARANGONI y D'AGATI) y 88.580 (MIDDLETON y DUANE). Cifras tan altas pueden calificarse más que de leucocitosis de reacciones leucemoides, cosa cimentada muy especialmente en la observación de la fórmula leucocitaria. En nuestro enfermo hubo un enorme predominio de granulocitos con aparición de formas jóvenes, y tal cosa fué muy marcada en el enfermo, realmente notable, de MIDDLETON y

DUANE, que mostró 22 por 100 mielocitos y 64 por 100 segmentados, con un auténtico "hiatus leucaemicus" en el sentido de NAEGELI.

Este tipo de hemograma, leucocitosis, granulocitosis y aparición de formas jóvenes, constituye un hallazgo muy constante en el WF, aunque, naturalmente, no faltan las excepciones.

Una característica citológica que merece quedar señalada es la persistencia de eosinófilos en cifras procentuales normales, pero en realidad aumentados en las cifras absolutas; sobre ello han insistido numerosos autores, por haberlo observado en sus enfermos. Baste recordar que en el nuestro el cálculo de las cifras absolutas de eosinófilos arroja 735 por milímetro cúbico.

También han sido vistas células plasmáticas en algunos casos, como los de BAMATTER y de GLANZMANN, habiendo observado este último igualmente gran cantidad de las llamadas "sombras de Gumprecht".

En lo referente a los trombocitos, nosotros los hallamos en cifras normales, como BATTLEY. KAMBER, en un caso, halla un número probablemente alto de ellas (38 plaquetas por cada 100 hematíes, sin indicar número de éstos), y en el mismo sentido se expresó un enfermo de BAMATTER que tuvo "numerosas plaquetas", según expresión del autor. En cambio LANDIS señala "trombopenia progresiva" en su caso; PÉREZ SOLER, en su núm. 2, sólo ve alguna plaqueta picnótica, y en uno de los enfermos de GLANZMANN faltaron por completo los trombocitos en la extensión de sangre, presentando simultáneamente un tiempo de hemorragia de 15', de coagulación de 5', faltando la retracción del coágulo.

Medula ósea.—Ha sido explorada post-morten por algunos autores (GLANZMANN, RUTISHAUER y BARBEY), que han hallado eosinofilia y, en general, hiperplasia de las dos series principales. Nosotros practicamos una punción esternal con el mal resultado apuntado en la "historia clínica". PÉREZ SOLER hizo mielograma en dos de sus casos; en uno de ellos encuentra una sorprendente linfocitosis de 48 por 100, al tiempo que los elementos de la serie roja se hallan

enormemente disminuidos en ambos casos. En los dos también encuentra marcada eosinofilia y desviación a la izquierda en la serie blanca, con signos de afección tóxico-infecciosa.

Señalemos, por último, que en sangre periférica han sido vistos con frecuencia gérmenes especialmente meningocócicos al realizar el examen directo de las extensiones; tal hallazgo lo hemos obtenido nosotros en medula ósea "in vivo", y de todo ello nos ocuparemos más adelante al tratar de la etiología del síndrome de WF.

QUÍMICA.

La glucemia ha demostrado valores bajos en la mayoría de los casos investigados. A veces se han hallado cifras extraordinariamente bajas, siendo excepcional, en sentido contrario, el caso núm. 2 de BAMATTER, que mostró hiperglucemia. Otras excepciones se pueden apreciar en el cuadro III.

La tendencia a la hipoglucemia aparece muy manifiesta, aunque, según el sentir de algunos autores, entre ellos BAUMANN, carece de significación específica, porque lo mismo existe frecuentemente en niños afectos de cualquier proceso de gravedad extrema. La hiperglucemia hallada en el caso de BAMATTER es explicada por RUTISHAUER y BARBEY diciendo que habría un primer estadio durante el que se moviliza una considerable cantidad de adrenalina ante el insulto suprarrenal; apoyándose en un trabajo de BERG, que vió en ratones una inhibición de la vascularización pancreática por la inyección de adrenalina, emiten la hipótesis de que en un estadio posterior la falta de esta ocasionaría lo contrario, o sea, una hiperemia pancreática que condicionaría la hiperfunción de los islotes, y, con ello, la hipoglucemia. Sea o no cierta esta explicación de tan endeble base, el hecho es que en el síndrome de WF existe con gran constancia una hipoglucemia que debe ser tenida en cuenta desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.

El metabolismo nitrogenado ha sido también

CUADRO III.—Glucemia.

AUTOR	Mgr. %	OBSERVACIONES
Bamatter	12,8	Caso 1.— Sangre corazón post-morten.
Idem	154	— 2.— Toma de sangre muy precoz.
Holmes y Cowan	82	— 5.— Primer día.
Idem	112	El mismo, cuatro días después.
Magnusson	27	Caso 1.—
Idem	39	— 2.—
Idem	18—33	— 3.— En 1. c. raq., 10 mgr.
Oliva	40	— 3.— En 1. c. raq., 35 mgr.
Grasser	62	
Middleton y Duane	30	Inmediatamente antes de morir.
Baumann	31	
Rutishauer y Barbey	26	
Pérez Soler	80	Caso 2.— En 1. c. raq., 40 mgr.

CUADRO IV.—Valores en miligramos por ciento.

AUTOR	Albúmina Gr. %	Urea	N. residual	Creatinina	Acido úrico
Bamatter (Caso 1)	6,49	—	37,8	—	—
Idem (Caso 2)	5,2	20	27,4	—	—
Holmes y Cowan (Caso 5)	—	63	—	—	—
Idem (Idem cuatro días después)	—	27	—	—	—
Magnusson (Caso 3)	—	—	10,5	—	—
Oliva	—	86	—	—	—
Grasser (Caso 3)	—	—	70	—	3,2
Middleton y Duane	—	35	—	4,3	—
Baumann	—	—	121	—	4,5
Rutishauer y Barbey	—	92	—	—	—
Marangoni y D'Agati	—	—	86	—	—
Pérez Soler (Caso 2)	—	55	—	—	—

CUADRO V.—Valores en miligramos por ciento.

AUTOR	Calcio	ClNa	Cloro	Sodio	Potasio
Bamatter (Caso 1)	—	554	—	—	—
Idem (Caso 2)	—	517	—	—	—
Holmes y Cowan (Caso 5)	—	—	—	407	39,2
Magnusson (Caso 2)	10,7	—	—	—	—
Oliva	8,6	—	385	—	37
Grasser (Caso 3)	—	601	—	—	—
Baumann	10,5	—	335	635	—
Rutishauer y Barbey	—	—	308	—	—

explorado en algunos aspectos (cuadro IV). Sin que por la escasez de tales datos podamos extraer más conclusiones que las de que existe cierta tendencia al aumento de las cifras de urea y nitrógeno residual.

Algo parecido podemos decir del cuadro mineral plasmático que en algunos aspectos tanto interés encierra para valorar el posible papel de las suprarrenales. En el cuadro V, también muy pobre, hallamos tan sólo como cosa evidente el aumento de las cifras de potasio en los dos casos en que ha sido investigado.

También se ha investigado el fósforo inorgánico en el caso de BAUMANN, hallándosele claramente aumentado (8,8 mgr. por 100).

CURSO Y PRONÓSTICO.

Todo cuanto venimos describiendo se desarrolla de un modo rápido, siendo la terminación habitual el fallecimiento del enfermo en un cuadro comatoso y con parálisis vasomotora. En algunos casos (HOLMES y COWAN, MORISON) hubo al final un edema agudo del pulmón.

El tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas hasta el fallecimiento se cuenta por horas, generalmente menos de veinticuatro. En niños se conoce algún caso de más duración, como el núm. 3 de FROEHNER y el núm. 4 de PÉREZ SOLER, pero en lo que a este último se refiere, vemos que el mismo autor acoge con

ciertas reservas el diagnóstico. En los adultos el desenlace suele ser igualmente rápido, pero parece haberse observado algo mayor duración; los casos de MARAGONI y D'AGATI, ambos de veinte años, vivieron ochenta y ocho horas, respectivamente, y el nuestro falleció, aproximadamente, a los tres días de haber aparecido las petequias.

Respecto a posibilidades de curación, el panorama es realmente desolador. En la literatura figuran como curados 8 casos que señalan GOLDZIEHER y GORDON en 1933, pero, en realidad, ellos no deslindan por completo la sepsis meningocócica del WF. Algo parecido ocurre con los tres casos curados de HARRIES, el de CAREY y los tres de BANKS y McCARTNEY.

La verdad es que resulta muy difícil enjuiciar correctamente los "casos curados", ya que, como luego veremos, el síndrome de WF es en realidad un tipo de sepsis fulminante que puede ofrecer todos los grados de transición con formas de sepsis menos graves. Dentro de la tremenda gravedad del cuadro, lo más característico es, de un lado, el exantema hemorrágico que, como es sabido, puede aparecer en todos los tipos de sepsis, especialmente en la meningocócica, y de otro, la aparición en la autopsia de una hemorragia en glándulas suprarrenales, signo que, como fácilmente se comprende, no tiene valor diagnóstico en vida. Además, son conocidos casos que cursaron con todos los síntomas del WF

y en la autopsia carecieron de hemorragias suprarrenales o éstas fueron realmente mínimas (MCLEAN y COFFREY, GRASSER, ACERBI, FROEHN, PÉREZ SOLER, etc.).

Aceptando el criterio de considerar como "síndrome de WF" solamente los casos que cursen con una sintomatología coincidente en líneas generales con la que hemos descrito, y excluyendo aquellos cuyo encasillamiento con tal diagnóstico sea tan sólo producto del deseo de los autores de aumentar su casuística, tenemos que convenir en que nos hallamos ante una afección cuyo pronóstico es tremadamente sombrío.

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Con toda evidencia el hallazgo necrópsico más constante, hasta el punto de haber servido para caracterizar al síndrome de WF, es la hemorragia en glándulas suprarrenales, como ya vió MARCHAND en el primer caso conocido.

Sabido es que hemorragias suprarrenales, especialmente en los niños, no sólo se ocasionan en el WF, sino por otras muchas causas, lo que hace que sean un hallazgo necrópsico nada raro. HILDEGARDA SCHÖNBERG, por ejemplo, en 1.000 autopsias de niños hasta de catorce años, incluidos prematuros, halló un total de 35 hemorragias suprarrenales, de las que 28 se observaron entre 651 cadáveres de menos de un año. La causa señalada como más frecuente fué el trauma obstétrico, siendo otras sepsis y meningitis de etiología diversa, neumonías, tos ferina, etc. SNELLING y ERB han visto 43 hemorragias suprarrenales entre 3.637 autopsias de lactantes y niños, señalando causas similares a las de la anterior estadística. Por su parte, VAGLIO ve nada menos que un 30 por 100 de hemorragias suprarrenales en sus autopsias de fetos y recién nacidos, si bien hace constar que sólo algunas veces se pudo afirmar que tal hemorragia fuese la causa de la muerte.

Las suprarrenales del adulto están muy vascularizadas, lo que hace que, según la expresión de BAYER, circule por ellas una crecida cantidad de toxinas, cualquiera que sea su origen. Ya FRIDERICHSEN, en su trabajo, hizo notar esta activa circulación, señalando además que en las suprarrenales los vasos están poco protegidos por el parénquima y, sea por lo que fuere, el caso es que LANGLOIS y CHARRIN han demostrado experimentalmente la aparición de hemorragias suprarrenales por la inyección de diversas toxinas o bacterias.

En el niño, evidentemente las suprarrenales están más predispuestas aún a sufrir hemorragias. Desde que en el feto de 6 milímetros se inician las primeras estructuras de corteza suprarrenal hasta la pubertad—y casi podríamos decir que hasta la vejez—, estas glándulas están sufriendo un proceso de transformación. Aproximadamente en la sexta semana fetal comienzan a acoplarse en la parte central de lo que va a ser la corteza, las células simpáticas que después serán la porción medular y dos semanas más tarde existe ya una estructura similar a la definitiva. En lo sucesivo, en la zona interna de la corteza irán apareciendo—particularmente en la especie humana—surcos y arrugas, así como una infiltración de lípoides y una fuerte hiperemia que alcanzará su grado máximo en el momento del nacimiento, lo que, unido a que entonces las vénulas están desprovistas de toda musculatura y a que durante el parto es habitual la aparición de edema en las suprarrenales (VAGLIO), crea unas condiciones sumamente favorables para el desencadenamiento de hemorragias por causas diversas, las cuales sólo de un modo lento irán desapareciendo hasta dejar a las glándulas suprarrenales tal como las hallamos en el adulto.

Después del nacimiento, según han visto, entre otros,

THOMAS, STARKEL y WEGRZYMSKI, KERN y ELLIOT y ARMOUR, se inicia un proceso de degeneración en la zona hiperémica de la corteza, que va siendo sustituida por tejido conjuntivo; tal proceso se ha relacionado con la mejoría del aporte de oxígeno tras el nacimiento por GOLDZIEHER y colaboradores, porque faltó en casos que, por presentar vicios congénitos, vivieron en condiciones de anoxia. De todos modos, el tamaño relativo de las suprarrenales del recién nacido es netamente mayor que el de las del adulto, según ya señaló THOMAS en 1910; SCAMMON halló en recién nacidos hembras un peso medio de 5 gr. y en varones de 4,7 gr., mientras que para los adultos la cifra media fué de 9,77 gr., lo que significa que el recién nacido muestra un tamaño que relativamente es diez veces mayor.

Estudiando el conjunto de hemorragias ("apoplejías") suprarrenales por ellos observadas en todas las edades, DIETRICH y SIEGMUND las clasifican:

A) *Lesión tóxico-infecciosa* (difteria, gripe, sarampión, sepsis, etc.).

- 1.—Hemorragias pequeñas, circuscritas.
- 2.—Infarto hemorrágico de todo el órgano sin destrucción del tejido.
- 3.—Hemorragias destructivas.
- 4.—Hemorragias en las que la glándula está transformada en un saco de sangre.

B) *Trombosis*.

- 1.—Trombos en los capilares de la porción interna de la corteza y en la medula, durante infecciones agudas, generalmente bilaterales.
- 2.—Trombos mixtos en las venas medulares y en la vena central.
- 3.—Procesos embólicos en la corteza.
- 4.—Embolias de grandes arterias.

C) *Arterioesclerosis* de los vasos suprarrenales.

En el WF, BAUMANN señala como habituales las hemorragias tipos A 3 y A 4; pero, sin negar que sean éstos los más frecuentes, es evidente que no siempre ocurre así. En un caso de BATTEN, por ejemplo, la hemorragia fué unilateral, y ya hemos aludido a casos en los que la hemorragia faltó o fué ínfima. Por cierto que, entre tales casos, hay uno muy interesante de ACERBI, en el que las hemorragias suprarrenales fueron mínimas, visibles sólo por el examen microscópico, encontrándose además focos hemorrágicos antiguos calcificados y con hemosiderina, lo que fué interpretado como resto de una hemorragia suprarrenal por trauma obstétrico ocurrida ocho meses antes—la edad del enfermito—, que dejó una meioprajia glandular, puesta de manifiesto al estallar una sepsis meningocócica.

Excepciones en sentido contrario también existen, como los casos de OLIVA y de ALTSCHULE, que mostraron hemorragias masivas en ambas suprarrenales, con extensas trombosis venosas. En nuestro caso, como ya quedó señalado, las hemorragias fueron lo suficientemente inten-

sas para poder ser apreciadas macroscópicamente, y su localización preferente fué la medula, y, en menor grado, las capas medular y reticular de la corteza.

RUTISHAUER y BARBEY, que hicieron un minucioso estudio histológico de su enfermo, hallaron en las suprarrenales, aparte la hemorragia, una notable separación entre las células y los vasos, por lo que pensaron en un edema inflamatorio, y en algunos sitios vieron profundas alteraciones nucleares en el endotelio vascular; en las venas de calibre mediano hallaron gran dilatación y comienzo de trombosis, y utilizando métodos de impregnación argéntica, pudieron apreciar soluciones de continuidad en las paredes de los capilares.

Otros hallazgos necrópsicos, aparte los de las lesiones cutáneas cuya naturaleza ya hemos señalado, son sumamente abundantes y variados, como ya puede inferirse de la lectura del protocolo de nuestro enfermo, en el que si acaso merece destacarse las alteraciones renales que hacen pensar en una afección muda anterior.

Hemorragias. — Excluidas las que ya hemos aludido, se han encontrado con gran profusión. LANDIS dice de su enfermo que presentó hemorragias en todas las vísceras y, para citar algunos ejemplos, tenemos el caso de KAMBER, que las tuvo en pleura, pericardio, faringe, pelvis renal, cápsula hepática y meninges cerebrales; el de AEGERTER, en boca, laringe, estómago, intestino, peritoneo, pleura y pericardio, y el de RUTISHAUER y BARBEY, en tráquea y bronquios, cápsula hepática, islotes de Langerhans, etc. Como localizaciones poco frecuentes merecen señalarse también el endocardio (GHON, BORBERG), ganglios linfáticos (MAGNUSSON, HOLMES y COWAN) y timo.

A parte las hemorragias, de presentación tan extendida, se han realizado diversos hallazgos interesantes. En aparato respiratorio, además de diversos e inconstantes signos catarrales e inflamatorios inespecíficos, merece ser destacado el hallazgo de RUTISHAUER y BARBEY, de una elásticodieresis con infiltración de macrófagos y eosinófilos.

En el intestino, KAMBER señala hiperplasia de los folículos linfáticos, especialmente de las agrupaciones de Peyer. En hígado, MARANGONI y D'AGATI vieron hemorragias e infiltración de polinucleares; KAMBER, zonas isquémicas, y GLANZMANN y RUTISHAUER y BARBEY, hiperactividad de las células de Kupffer con infiltración eosinófila subcapsular y lesiones celulares difusas del tipo de la hepatitis aguda, todo lo cual concuerda en líneas generales con lo hallado en nuestro enfermo. PÉREZ SOLER señala ensanchamiento de los espacios de Disse, infiltrados eosinofilo-linfocitarios en los espacios periportales de Kiernan y congestión hepática.

El bazo, normal en algunos de los casos en que se ha observado, suele mostrarse congestivo con hiperplasia del retículo. KAMBER y GLANZMANN vieron además infiltración eosinófila, y

el primero de estos autores, gran riqueza celular en pulpa con elementos grandes redondeados ("megacariocitos") y un número abundante de folículos, cosa esta última que es todo lo contrario de lo observado en nuestro enfermo, aunque no debemos olvidar que mientras el de KAMBER tenía dos años, el nuestro contaba cuarenta y nueve.

Por parte del sistema nervioso, HELLPERN, en la discusión a la comunicación de AEGERTER, dice haber visto siempre cerebro congestivo y supuración meníngea. Hiperemia cerebral y meníngea ha sido repetidas veces señalada. HOLMES y COWAN hallaron en un caso trombosis del seno longitudinal superior, y RUTISHAUER y BARBEY, en el suyo, hipófisis edematosa e hiperémica.

En general, no son muy abundantes los hallazgos por parte del sistema nervioso, contrastando en ello con nuestro enfermo, que mostró numerosas hemorragias, siendo de destacar como excepcionales las de cápsula interna y núcleo caudal de ambos lados.

Junto a todos estos signos anatómicos, queremos destacar que se han señalado infiltraciones eosinófilas en miocardio y músculos esqueléticos, además de las de otros órganos a que ya hemos aludido.

ETIOLOGÍA.

A parte los factores etiológicos que para el WF hemos señalado al comienzo, de los que el único de valor real, aunque no absoluto, es el concerniente a la edad de los enfermos, ya desde las primeras observaciones se pensó que estábamos ante un cuadro de sepsis agudísima, y en consonancia con ello, han sido muchos los autores que han puesto especial atención en la busca del germe culpable.

Son numerosos los casos, más de la mitad de los descritos, en que las investigaciones bacteriológicas han sido negativas, a pesar de lo cual hay que aceptar plenamente que el WF es un síndrome infeccioso, pues por la rapidez con que se desarrolla y lo aparatoso de su cuadro, muchas veces no se han hecho correctamente las observaciones bacteriológicas, o, en vista del inminente desenlace, se ha prescindido de ellas en absoluto.

Contando sólo los hallazgos positivos, el germe que con más frecuencia se ha visto ha sido el meningocócico, o, por lo menos, diplococos Gram (-) que, sin forzar excesivamente las cosas, se pueden identificar como tales.

Parece ser que fué ANDREWES el primero que, en 1906, aisló meningococos en extensiones de sangre y por hemocultivo de su enfermo de cincuenta y tres años; después se han realizado hallazgos similares por muchos autores, unas veces al examinar directamente las extensiones de sangre para hacer una fórmula leucocitaria, siendo notable el caso de MIDDLETON y DUANE, que presentó 30 meningococos en el interior de un leucocito, habiéndose hecho otras veces el

aislamiento por hemocultivo, cultivo o examen directo del líquido cefalorraquídeo, o en examen de sangre tomada del halo inflamatorio de las petequias, método éste especialmente recomendado por GHON y PICK no sólo en el WF, sino en todas las sepsis meningocócicas, y con el cual LONGOWAY y WLASSOFF obtuvieron un 65 por 100 y MCLEAN y COFFEY un 85 por 100 de resultados positivos. También se han hallado meningococos en la pulpa esplénica (BAMATTER), cápsulas suprarrenales y endotelios vasculares (GHON), así como en el cerebro (AEGERTER). Nosotros, como señalamos en el protocolo (figura 2), hallamos dos células del retículo de medula ósea materialmente plagadas de diplococos. No hicimos cultivos, ni siquiera coloración por el Gram; pero tratándose de diplococos en un caso de WF, no creemos incurrir en grave error si aceptamos como muy probable que tales gérmenes fueran meningococos.

A consecuencia de todos estos hallazgos positivos, muchos autores aceptan de modo definitivo que el síndrome de WF es siempre un tipo de sepsis meningocócica agudísima con hemorragia suprarrenal. Tal etiología se cimenta también en otros hechos, tales como la frecuente relación entre el WF y las afecciones meningocócicas en general, cosa señalada por COSGRIFF. El caso de LANDIS resulta muy interesante, porque simultáneamente cayó la madre del enfermo con una sepsis meningocócica de curso subagudo. Entre los cinco enfermos de HOLMES y COWAN hallamos el sorprendente hecho de que tres eran hermanos, ingresando en la clínica los días 7, 8 y 10-XII-1943, respectivamente, con la particularidad de que el mismo día que ingresó el primero, en una casa vecina fallecía un niño, no visto por los autores, con el diagnóstico de "púrpura fulminante"; sin embargo, por entonces no hubo epidemia de meningitis. Relación directa con meningitis meningocócica la vemos muy claramente en el enfermo núm. 3 de PÉREZ SOLER, en el de VILLAESPESA y en el de ALLUE HORMA.

También se respalda la etiología meningocócica de WF en otras consideraciones. Ya hemos citado alguna vez que se han observado formas de transición entre el WF, la sepsis meningocócica y la meningitis de idéntica causa, señalando las dificultades que por ello entraña el diagnóstico clínico y la conceptuación de los llamados "casos curados" de WF. En las afecciones meningocócicas, y muy particularmente en la sepsis, es muy frecuente una presentación brusca y la aparición de signos cutáneos similares a los del WF. Así se presentaron, por ejemplo, casos de meningitis de LOSSEN, FROEHN, VILLAESPESA, etc., y cualquiera con regular experiencia de esta afección habrá visto casos parecidos, aunque realmente aparecen con muy diversa frecuencia de unas epidemias a otras. En la que vieron en 1918 NETTER y SALAMIER, esto fué casi la regla, y lo mismo dicen ZIEMSSSEN y HESS de una ocurrida en Erlangen en 1865.

En cuanto a la sepsis meningocócica, peor conocida que la meningitis y más parecida, sin duda, al WF, los exantemas y petequias son un síntoma habitual, cosa conocida desde OSLER, LIBERMEISTER, etc. UMBER confundió uno de tales casos con un tifus exantemático, y WEITKAMP cree que la "spotted fever" americana y la "black death" de 1866 en Irlanda fueron realmente epidemias de sepsis meningocócica.

Pero no puede aceptarse sin más, y como hecho indiscutible, que el WF sea siempre producido por el meningococo. Aparte de que el gran número de casos con hallazgo negativo dejan un resquicio para la duda, están otros en los que se han podido hallar gérmenes diferentes. Así, ya en 1900, antes de que nadie hubiera hallado meningococos, TALBOT cultivó un estreptococo de las cápsulas suprarrenales destruidas, y en 1901 LITTLE halló también un estreptococo en los vasos cercanos a las púrpuras cutáneas en dos de sus enfermos. Posteriormente BORBERG encontró dos veces un diplococo Gram (—) que no identificó como meningococo, entre otras cosas, por no haberse mostrado patógeno para el ratón. BAMATTER, en uno de sus casos, que tenía además una otitis media, aisló un neumococo en bazo, oído medio y tráquea. BAUMANN, en tres de sus enfermos, pudo aislar un estreptococo en suprarrenales, líquido cefalorraquídeo o sangre del corazón; y en otro caso, por cultivo de la papilla suprarrenal, encontró un diploestreptococo hemolítico. PÉREZ SOLER, en su caso núm. 4, aisló un diploestreptococo del pus laringeo.

Todos estos casos son bien demostrativos de que la base etiológica del WF no puede quedar reducida, desde el punto de vista bacteriológico, al meningococo. A pesar de ello, hay autores que, como GRASSER, siguen admitiendo para todos los casos la etiología meningocócica, aunque en alguno de sus enfermos se hallara un germe diferente—un estafilococo hemolítico en sangre del corazón en el caso del autor citado.

Nosotros nos ponemos al lado de los que piensan que el WF es una forma de sepsis fulminante que puede ser ocasionada por diversos gérmenes, aunque parece evidentemente frecuente el origen meningocócico.

PATOGENIA.

Así entendida la etiología, quedan algunos puntos por aclarar en la patogenia del WF. Es uno de ellos el referente a la edad de los enfermos. Han sido aludidas varias circunstancias relacionadas con ella, y hemos visto que, en opinión de algunos autores, existen factores, tales como el "status timicofágico", el "hábito pastoso", etc.; pero estas cosas, cuyo verdadero alcance está en el ánimo de todos, constituyen un auténtico comodín al que se achacan acaso demasiadas afecciones de los niños pequeños, y, por otro lado, en los casos de WF no se han

hallado, en general, bases morfológicas que permitan sustentar la opinión definitiva de que tales "status" deban ser acogidos en la etiopatogenia del síndrome, en cuanto actuarían condicionando ciertos modos de reacción ante las infecciones.

Eliminada—al menos con carácter provisional—la importancia de estos estados constitucionales, nos quedan como datos más objetivos los cambios que experimentan las suprarrenales de los niños que, como ya comentamos, las pueden hacer especialmente frágiles ante determinados agresores. Lo cual, junto a la mayor disposición que presentan los niños para padecer infecciones meningocócicas, constituye de por sí una explicación suficiente de por qué el WF se presenta en ellos con preferencia.

La opinión general se inclina a admitir que en el WF lo primitivo y fundamental es la sepsis y lo secundario las hemorragias suprarrenales, en contra de la primitiva opinión de FREDERICHSEN y de THOMAS, que adscribía a éstas el nódulo del problema patogénico. Sin pensar ya en las especiales circunstancias que presentan las suprarrenales de los niños, parece evidente que estas glándulas, y especialmente su porción cortical, juegan un papel importante en las infecciones. Desde un punto de vista meramente experimental, ya hemos citado la observación de LANGLOIS y CHARRIN, viendo hemorragias en suprarrenales tras inyectar gérmenes y toxinas bacterianas, siendo bien conocido, por ejemplo, por los trabajos de ZWENNER, que en las infecciones, difteria, escarlatina, sepsis, se altera la corteza suprarrenal en el sentido de una disminución y hasta desaparición de los lipoides—cosa vista también en el WF, entre otros por PÉREZ SOLER—, procesos de degeneración celular, hiperemia, edema y hasta pequeñas hemorragias. En un sentido clínico amplio también nos han mostrado la participación suprarrenal en la infección THADDEA, ROMERO VELASCO, LEÓN CASTRO, etc.

Por todo esto, parece muy natural que en el WF la hemorragia suprarrenal sea secundaria a la brutal infección general, y que su aparición sea favorecida por ciertas peculiaridades anatomofuncionales, cuando se trata de niños, y por la "toxicosis capilar" existente o, como algunos quieren, por simples microembolias, al igual de lo que admiten que ocurre en la piel.

Precisamente la presentación rapidísima del síndrome ha llevado a algunos autores (MCCLAGAN y COOKE) a pensar que los gérmenes que en cada caso sean culpables puedan tener un tropismo especial por las suprarrenales, o bien que en todo ello exista una base hiperérgica, acaso constitucional (RUTISHAUER y BARBEY, GLANZMANN, BAMATTER), en favor de lo cual puede utilizarse como argumento la eosinofilia tisular y hemática que en muchos casos se ha observado, pensando además GLANZMANN que la lesión suprarrenal puede explicarse por la gran sensibilidad de esta glándula ante cuerpos de

acción histamínica, que serían liberados en gran cantidad, explicación ésta que también es aceptable, a juicio nuestro, para la intensa parálisis vasomotora que los enfermos presentan.

Todo esto viene a explicar el por qué de las hemorragias suprarrenales, siendo la tendencia general la de quitar importancia a éstas en la génesis del WF, considerándolas sencillamente como una localización más—la más frecuente junto con la piel—de las hemorragias que con tanta profusión aparecen.

Aunque aceptemos que lo primitivo sea la sepsis, no creemos que el papel de la lesión suprarrenal sea nulo en el WF. Sobre una base que acaso sea excesivamente endeble, podemos recordar unos trabajos recientes de MENKIN, demostrando las relaciones entre la permeabilidad capilar y la hormona cortical, con el fin de dejar establecida la posibilidad de que la lesión suprarrenal facilite a su vez la aparición de nuevas hemorragias.

De un modo más firme tenemos que considerar que entre el cuadro del WF y el de la apoplejía suprarrenal—no infecciosa—de los niños pequeños, existen considerables puntos de contacto, pues en ésta el comienzo suele ser también brusco, apareciendo el niño adinámico, con aspecto pálido y cianosis en mucosas, disnea intensa ("pseudoneumonía infantum"), convulsiones y coma, siendo incluso habitual la presentación de manchas lívidas en la piel y de aumentos de temperatura de distribución irregular. De tan evidente parecido no es difícil extraer la conclusión de que en el cuadro clínico del WF juega probablemente un papel evidente la lesión, generalmente intensa, de las glándulas suprarrenales. Para valorar este factor de un modo más objetivo, podría servirnos el conocimiento de las alteraciones plasmáticas en cuanto pudiera recordarnos a las que aparecen en la insuficiencia suprarrenal, o más bien en la ablación experimental de la corteza. En ambos casos nos hallamos ante profundas hipoglucemias, tendencia a valores altos de sustancias nitrogenadas y cifras altas de potasio. Pero no queremos dar a las cosas más valor del que realmente creemos que tienen, y por ello debemos recordar que las investigaciones sobre química del plasma en el WF se han realizado en un número tan bajo de casos que sobre sus resultados no podemos aceptar una opinión definitiva.

Con todo, nuestro criterio se inclina a creer que en la patogenia del WF existe primeramente una sepsis de gran intensidad, y que después, al lesionarse las suprarrenales como consecuencia de ella, adquiere el cuadro clínico todas sus peculiaridades.

No queremos terminar esta revisión de los factores etiopatogénicos del síndrome de WF sin recordar que los estudios experimentales han mostrado que en ratas sometidas a dietas carentes de uno de los "factores de crecimiento", el ácido pantoténico aparece de un modo casi constante entre los signos anatopatológicos, una

hemorragia de glándulas suprarrenales. Todo esto se halla, naturalmente, muy lejos de lo que la clínica nos muestra en el WF, pero verdad es que sabemos aún muy poco sobre posibles estados carenciales de ácido pantoténico en la especie humana, y sobre la posibilidad de que tal carencia ocasionara un estado de "minus valia" de las suprarrenales. La cosa, sin embargo, encierra evidentes sugerencias, y por ello la dejamos apuntada.

POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS.

Queda apuntada nuestra opinión de que los "casos curados" de WF deben ser acogidos con muchas reservas, por lo que el pronóstico continúa siendo sumamente desfavorable. Pero no hemos de olvidar que alrededor de esto hay algunos aspectos cuya conjunción adecuada puede mejorar un pronóstico tan sombrío. De un lado son muchos los casos—entre ellos el nuestro—cuyo diagnóstico se hizo post-mortem, por lo que no se les hizo un tratamiento adecuado; en este sentido constituirá un adelanto positivo el mejor conocimiento del síndrome para poder diagnosticar a tiempo los casos que a cada clínico se le presenten.

Por otro lado, nos encontramos ante un desfallecimiento agudo de las suprarrenales, y conocemos la facilidad con que se puede mantener vivos a perros privados de tales glándulas, mediante la administración de las correspondientes sustancias hormonales o de una dieta adecuada rica en sodio y pobre en potasio. De ello se derivan posibilidades de acción terapéutica en el WF que, si no han dado resultado a los autores que hasta ahora las han realizado, no por ello deben ser abandonadas, ya que aparecen cimentadas en una sólida base fisiopatológica.

En el eje del problema hemos situado a la sepsis por gérmenes diversos, pero todos los cuales tienen acaso como cualidad común la de ser sensibles a la acción de los antibióticos. Todos hemos visto casos de sepsis, meningitis, etcétera, de comienzo brusco y aparatoso que, sin embargo, han cedido ante un tratamiento oportuno. Desgraciadamente no se han obtenido resultados halagadores con el empleo del sulfotiazol y la sulfadiazina, efectuado en varios casos, pero falta aún por conocer cómo actúa la penicilina en dosis suficientes y aplicada a tiempo.

Aunque hasta ahora hayan fallecido prácticamente todos los casos de WF, tenemos un conocimiento suficiente de su etiopatogenia y unas armas terapéuticas que nos hacen creer que tal síndrome no es mortal de necesidad, como no lo son muchas sepsis agudísimas ni muchas insuficiencias suprarrenales agudas, incluida la apoplejía suprarrenal del recién nacido, que ya hemos visto que no sólo puede curar con calcificaciones en las glándulas, sino que éstas pueden quedar funcionalmente aptas para la vida ulterior del individuo.

BIBLIOGRAFIA

- ACERBI.—Med. Ital., 23, 343, 1943.
 AEGERTER.—Journ. Am. Med. Ass., 106, 1715, 1936.
 ALLUE HORN.—Acta Pediatr. EspaÑ., 39, 379, 1946.
 ALTSCHULE.—Am. J. Med. Sci., 198, 17, 1939.
 ANDREWES.—Lancet, 1, 1172, 1906.
 BAMATTER.—Jhrb. Kinderhk., 142, 199, 1934.
 BAMATTER.—Schweiz. m. Wschr., 41, 1934.
 BAMATTER.—Schweiz. m. Wschr., 236, 1935.
 BANKS y MCCARTNEY.—Lancet, 1, 771, 1943.
 BATTEN.—Cit. KAMBER.
 BATTLEY.—Am. J. dis. Child., 33, 244, 1927.
 BAUMANN.—Z. Kinderhk., 51, 267, 1931.
 BAUMANN.—Schweiz. m. Wschr., 147, 1933.
 BAUMANN.—Schweiz. m. Wschr., 41, 1934.
 BAUMANN.—Verhd. dtsch. Gess. inn. Med., 50, 178, 1938.
 BAYER.—Handb. inn. Sekretion. Leipzig. Thieme, 1929.
 BERG.—Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 27, 696, 1930.
 BERGMANN, VON.—Verhd. dtsch. Gess. inn. Med., 50, 161, 1938.
 BLAHER y BAILEY.—Brit. Med. J., 75, 1901.
 BORBERG.—Cit. KAMBER.
 BROWN.—Cit. AEGERTER.
 CAREY.—Ann. int. Med., 13, 740, 1940.
 COCHERL.—Cit. PÉREZ SOLER.
 COSCRIFF.—Ann. int. Med., 21, 2, 1944.
 DÍAZ RUBIO.—Rev. Clín Esp., 23, 439, 1946.
 DIETRICH y SIEGMUND.—En Henke-Lubarsch. Handb. spez. path. Anat. Tomo 8, 1926.
 DUDEON.—Am. J. Med. Sci., 127, 134, 1904.
 DWYER.—Journ. Am. Med. Ass., 88, 1187, 1922.
 ELLIOT.—J. Physiol., 46, 15, 1913.
 ELLIOT y ARMOUR.—J. of Path., 15, 481, 1911.
 ELLIOT y KAYE.—Quart. J. Med., 10, 361, 1917.
 FRIDERICHSEN.—Jhb. Kinderhk., 89, 109, 1918.
 FROCHNER.—Arch. Kinderhk., 127, 174, 1942.
 GARROD y DRYSDALE.—Cit. AEGERTER.
 GHON.—Med. Klin., 695, 1934.
 GLANZMANN.—Jhb. Kinderhk., 139, 49, 1933.
 GOLDZIEHER y GREENWALD.—Am. J. dis. Child., 36, 324, 1928.
 GOLDZIEHER y GORDON.—Klin. Wschr., 270, 1933.
 GRASSER.—Z. Kinderhk., 63, 251, 1942.
 GRÄTZ y DEUSSING.—Z. Hyg., 133, 1918.
 HARRIES.—Proc. Roy. Soc. Med., 33, 561, 1940.
 HARRIES.—Brit. Med. J., 423, 1942.
 HENDERSON y PITTIGREW.—Brit. Méd. J., 14, 1932.
 HERRICK.—Journ. Am. Med. Ass., 76, 55, 1921.
 HOLMES y COWAN.—Lancet, 1, 13, 1945.
 KAMBER.—Mschr. Kinderhk., 71, 351, 1937.
 KERN.—Dtsch. m. Wschr., 971, 1911.
 KESSEL.—Cit. AEGERTER.
 LANDIS.—Schweiz. m. Wschr., 179 y 258, 1942.
 LANGLOIS y CHARRIN.—Cit. KAMBER.
 LANGMEAD.—Lancet, 1, 1496, 1904.
 LEÓN CASTRO.—Rev. Clín. Esp., 6, 171, 1942.
 LIEBERMEISTER.—Münch. m. Wschr., 1978, 1908.
 LITTLE.—Brit. J. Dermat., 13, 445, 1901.
 LONGWAY y WLASSOFF.—Cit. WEITKAMP. Jhrb. Kinderhk., 143, 215, 1935.
 LOSSEN.—Dtsch. m. Wschr., 685, 1942.
 MAC LAGAN y COOKE.—Lancet, 2, 1054, 1916.
 MAGNUSSON.—Acta paediatr., 15, 153, 1934.
 MAGNUSSON.—Acta paediatr., 15, 396, 1934.
 MARANGONI y D'AGATI.—Am. J. Med. Sci., 207, 1944.
 MCLEAN y COFFEY.—Am. J. dis. Child., 42, 1054, 1931.
 MENKIN.—Am. J. Physiol., 124, 524, 1938.
 MENKIN.—Am. J. Physiol., 129, 691, 1940.
 MIDDLETON y DUANE.—Am. J. Med. Sci., 177, 648, 1929.
 MORISON.—Lancet, 1, 800, 1943.
 NETTER, SALAMIER y BLANCHIER.—Brit. J. dis. Child., 14, 264, 1917.
 OLIVA.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 16, 273, 1941.
 PÉREZ SOLER.—Rev. EspaÑ. Pediatr., 1, 232, 1945.
 PICK.—Dtsch. m. Wschr., 994, 1916.
 RABINOWITZ.—Am. J. Med. Sci., 166, 513, 1923.
 RUTISHAUSER y BARBEY.—Ann. Anat. Path., 13, 143, 1936.
 SCAMMON.—Proc. Soc. Exp. Biol., 23, 809, 1926.
 SCHÖNBERG.—Klin. Wschr., 201, 1938.
 SCHULTEIN.—Lehrbuch klin. Haematologie. Leipzig. Thieme, 1939.
 SNELLING y ERB.—J. Pediatr., 6, 22, 1935.
 STARKEL y VERGRYMSKII.—Cit. BAUMANN, 1938.
 TALBOT.—Cit. BAUMANN.
 THADDEA.—La insuficiencia suprarrenal, etc. Madrid. Es-pasa, 1943.
 THOMAS.—Beitr. path. Anat., 42, 28, 1910.
 THOMAS y LEIPHARDT.—Journ. Am. Med. Ass., 125, 13, 1944.
 UMBER.—Med. Klin., 1915.
 VAGLIO.—Pediatría Riv., 50, 357, 1942.
 VILLAESPESA.—Rev. Clín. Esp., 23, 32, 1946.
 WATERHOUSE.—Lancet, 1, 577, 1911.
 WEITKAMP.—Kinderärztliche Praxis, 7, 73 y 117, 1936.
 ZWENNER.—Cit. BERGMANN....

SUMMARY

The author, after giving a clinical history, sets out some views on the symptomatology, pathological anatomy, aetiology and pathogeny of the "Waterhouse-Friderichsen" syndrome.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf Grund einer Krankengeschichte stellt der Autor einige Betrachtungen über die Symptomatologie, pathologische Anatomie, Aethiologie und Pathogenese des Syndroms von "Waterhouse-Friderichsen" an.

RÉSUMÉ

A l'occasion d'une histoire clinique, l'auteur fait quelques considérations sur la symptomatologie, anatomie pathologique, étiologie et pathogénie du syndrome de "Waterhouse-Friederichsen".

TERAPEUTICA LOCAL CON PENICILINA
"BRUTA" EN OFTALMOLOGIA

G. BARJA DIÉGUEZ

Instituto Oftálmico Nacional.

A la memoria de nuestro querido profesor el malogrado doctor D. ANTONIO GARCIA MIRANDA, al que tanto debo y guardo los mejores recuerdos.

No hace muchos años observó FLEMING que en los cultivos impurificados con ciertos hongos del género *Penicillium* no crecían las bacterias del modo habitual, sospechando que al desarrollarse los citados hongos producían sustancias que impedían el crecimiento normal de los microorganismos allí presentes. Tales hechos sirvieron de base a FLOREY, ABRAHAM, CHAIN y colaboradores para obtener un producto que por extraerse de los cultivos del mencionado hongo recibió el nombre de Penicilina, sustancia constituida por un ácido orgánico.

En 1877, antes del trascendental descubrimiento de FLEMING, PASTEUR y HOUBERT observaron que los cultivos del ántrax cesaban de crecer cuando eran contaminados por algunos hongos. Años más tarde, LOVEL, RAISTRICK y CLUTTERBUCK estudiaron la manera de extraer la penicilina, pero sus esfuerzos fueron ineficaces, concluyendo que esta droga era demasiado lábil para usos clínicos. Este fracaso hizo que la droga no fuera descubierta antes, y que su empleo en la clínica se retrasara durante tantos años.

Sir ALEXANDER FLEMING, uno de los discípulos más aventajados de ALMROTH WRIGHT, durante su carrera le entusiasmó profundamente la destrucción de las bacterias por los leucocitos, habiendo observado que los antisépticos químicos en las heridas eran más destructivos para los leucocitos que para los gérmenes. Con mo-

tivo de una publicación del Prof. BIGGER, se hallaba FLEMING trabajando sobre la variación de las colonias de estafilococos, observando que a consecuencia de una colonia de hongos que se había formado a un lado de la placa de cultivos los estafilococos hasta una gran distancia alrededor de los hongos sufrián lisis, encontrándose un área limpia de bacterias, y cuando otros organismos se pusieron en el mismo sitio, éstos fueron muertos. El hongo corresponde al género "*Penicillium*", identificándose más tarde este hongo como *Penicillium notatum*, especie que había sido descubierta por WESTLING en Noruega.

La actividad bacteriostática del *Penicillium* fué descubierta por casualidad en un laboratorio bacteriológico de Inglaterra hace siete años, siendo así como a consecuencia de un accidente casual fué descubierta la penicilina, y que inmediatamente varias especies fueron empleadas para producir el *Penicillium*: *P. notatum* de Westring, *P. chrysogenum* de Thom, *P. eyano-fulwurn*, *P. rubrum*, *P. baculatum* y otras razas, que muestran satisfactoria producción. FLOREY dedicó directamente su atención a la penicilina en 1938, cuando se unió al competente bioquímico CHAIN, acompañado de otros autores, ejecutándose entre todos un amplio plan de estudios sistemáticos.

A requerimiento del National Research Council, de Washington, y al amparo de la Rockefeller Foundation, llegó FLOREY a Norteamérica en julio de 1941, acompañado por HEATLEY, para continuar sus investigaciones, y especialmente atacar el problema de la producción. Por medio de ROSS HARRISON, Presidente del Consejo Nacional de Investigaciones, FLOREY fué puesto en contacto con el laboratorio de hongos del Departamento de Agricultura, y a través de la cooperación de COGHILL, Director de la Sección de Fermentación de dicho Departamento, nuevos métodos fueron realizados para incrementar la producción, que en pocos meses aumentó, facilitada por importantes fábricas de drogas americanas. FLOREY regresó a Inglaterra en septiembre de 1941, y HEATLEY permaneció en América por algún tiempo más para intervenir en las negociaciones de la gran escala de producción.

Un año después, por mediación de la British War Office, fueron enviados al Norte de África para estudiar el uso de la penicilina en las heridas de guerra. Apenas FLOREY regresó de África, marchó a Australia, país de su nacimiento.

Es la historia de esta sustancia ejemplo de alta investigación médica y perfecta cooperación internacional en tiempo de guerra.

La penicilina repercutió poco en Oftalmología, porque la indicación más importante la constituye las grandes infecciones generales de peligro mortal y las heridas infectadas. Sin embargo, como es eficaz en las bacterias de la supuración y la acción irritativa local es nula cuando está acentuada la pureza del medicamen-