

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

- Los Síndromes Malignos de la Difteria -

PADRINO DE TESIS

Prof. Dr. Herminio L.M. Zatti

Tesis de Doctorado

de:

Emérico Oscar Ronconi

- Año 1949 -



MINISTERIO DE EDUCACION

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

AUTORIDADES

Rector: Prof. Dr. Julio M. Laffitte

Vice-Rector: Porf. Ing. Héctor Ceppi

Secretario General:

Dr. José Armando Seco Villaalba

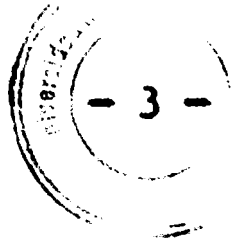
- - -

CONSEJO UNIVERSITARIO

Prof. Dr. Juan F. Muñoz Drake

- " " Eugenio Mordegli
- " " Roberto Crespi Gherzi
- " Ing. Martín Solari
- " Dr. Julio H. Lyonnet
- " " Hernán D. González
- " Ing. César Ferri
- " " José M. Castiglione
- " Dr. Guido Pacella
- " " Osvaldo A. Eckell
- " Ing. Héctor Ceppi
- " " Arturo M. Guzmán
- " Dr. Roberto H. Marfany
- " Arturo Cábours Ocampo
- " Dr. Emilio J. Mac Donagh
- Cap. de Fragata (R) Guillermo O. Wallbrecher

- - -



FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

AUTORIDADES

Decano:

Prof. Dr. Julio H. Lyonnet

Vice-Decano:

Prof. Dr. Hernán D. González

Secretario:

Dr. Héctor J. Basso

Pro-Secretario:

Sr. Rafael G. Rosa.

- - -

CONSEJO DIRECTIVO

Prof. Dr. Hernán D. González

" " Diego M. Argüello
" " Inocencio F. Canestri
" " Roberto Gandolfo Herrera
" " Luis Irigoyen
" " Rómulo R. Lambre
" " Víctor A. E. Basc
" " José F. Morano Brandi
" " Enrique A. Votta
" " Herminio L. Zatti

- - - -

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

PROFESORES HONORARIOS

- Dr. Ameghino Arturo
" Rophille Francisco
" Greco Nicolás V.
" Soto Mario L.

PROFESORES TITULARES

- Dr. Argüello Diego M. Cl. Oftalmológica
" Baldassarre Enrique G.- F.F. y T. Terapéutica
" Bianchi Andrés E.- Anatomía y F. Patológicas
" Caeiro José A.- Patología Quirúrgica
" Canestri Inocencio F.- Medicina Operatoria
" Carratalá Rogelio F.- Toxicología
" Carreño Carlos V.- Higiene y M. Social
" Cervini Pascual R.- Cl. Pediátrica y Pueric.
" Corazzi Eduardo S.- Patología Médica I.
" Christmann Federico E.- Cl. Quirúrgica Ila.
" D'Ovidio Francisco R.- P. y Cl. de la Tuberc.
" Errecart Pedro L.- Cl. Otorrinolaringológica
" Florianí Carlos.- Parasitología
" Gandolfo Herrera Roberto.- Cl. Ginecológica
" Gascón Alberto.- Fisiología
" Girardi Valentín G.- Ortopedia y Traumatología

- Dr. González Hernán D.- Cl. de Enf. Infec. y P. T.
- " Irigoyen Luis.- Embriología e H. Normal
- " Lambre Rómulo R.- Anatomía Descriptiva
- " Loudet Osvaldo.- Cl. Psiquiátrica
- " Lyonnet Julio H.- Anatomía Topográfica
- " Maciel Crespo Fidel A.- Semiol. y Cl. Proped.
- " Manso Soto Alberto E.- Microbiología
- " Martínez Diego J.J.- Patología Médica IIa.
- " Mazzei Egidio S.- Clínica Médica IIa.
- " Montenegro Antonio.- Cl. Genitourrológica
- " Monteverde Victorio.- Cl. Obstétrica
- " Obiglio Julio R.A.- Medicina Legal
- " Othaz Ernesto L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Rivas Carlos I.- Cl. Quirúrgica Cat. Ia.
- " Rossi Rodolfo .- Cl. Médica Ia.
- " Sepich Marcelino J.- Clínica Neurológica
- " Uslenghi José P.- Radiología y Fisioterapia

PROFESORES ADJUNTOS

- Dr. Aguilar Giraldes Delio J.- Cl. Pediátrica y
Puericultura.
- " Acevedo Benigno S.- Química Biológica
- " Andrieu Luciano M.- Clínica Médica
- " Bach Víctor Eduardo A.- Cl. Quirúrgica Ia.
- " Baglietto Luis A.- Medicina Operatoria

- Dr. Baila Mario Raúl.- Clínica Médica
- " Bellingi José.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Bigatti Alberto.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Briasco Flavio J.- Cl. Pediátrica y Pueric.
- " Calzetta Raúl V.- Semiología y Cl. Proped.
- " Carri Enrique L.- Parasitología
- " Cartelli Natalio.- Cl. Genitourrológica
- " Castedo César .- Cl. Neurológica
- " Castillo Odena Isidro.- Ortopedia y Traumatolog.
- " Ciafardo Roberto.- Clínica Psiquiátrica
- " Conti Alcides L.- Cl. Dermatosifilográfica
- " Correa Bustos Horacio.- Cl. Oftalmológica
- " Curcio Francisco I.- Cl. Neurológica
- " Chescotta Néstor A.- Anatomía Descriptiva
- " Dal Lago Héctor.- Ortopedia y Traumatología
- " De Lena Rogelio E.A.- Higiene y M. Social
- " Dragonetti Arturo R.- Higiene y M. Social
- " Dussaut Alejandro.- Medicina Operatoria
- " Echave Dionisio.- Física Biológica
- " Fernández Audicio Julio César.- Cl. Ginecológ.
- " Fuertes Federico .- Cl. de Enf. Infec. y P. T.
- " Garibotto Román C.- Patología Médica
- " García Olivera Miguel Angel .- Medicina Legal
- " Giglio Irma C. de .- Clínica Oftalmológica

- Dr. Giroto Rodolfo.- Clínica Genitourológica
- " Gotusso Guillermo O.- Cl. Neurológica
- " Guiza Héctor Lucio.- Cl. Ginecológica
- " Ingrata Ricardo N.- Cl . Obstétrica
- " Lascano Eduardo Florencio.- Anat. y F. Patológ.
- " Logascio Juan.- Patología Médica
- " Loza Julio César.- Higiene y M. Social
- " Lozano Federico S.- Clínica Médica
- " Mainetti José María.- Cl. Quirúrgica 1a.
- " Manguel Murricio.- Clínica Médica
- " Marini Luis C.- Microbiología
- " Martínez Joaquín D.A.- Semiología y Cl. Proped.
- " Matusevich José.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Meilij Elías.- Pat. y Cl. de la Tuberculosis
- " Michelini Raúl T.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.
- " Morano Brandi José F.- Cl. Pediátrica y Pueric.
- " Moreda Julio M.- Radiología y Fisioterapia
- " Nacif Victorio.- Radiología y Fisioterapia
- " Naveiro Rodolfo.- Patología Quirúrgica
- " Negrete Daniel Hugo.- P. y Cl. de la Tuberc.
- " Pereira Roberto F.- Cl. Oftalmológica
- " Prieto Elías Herberto.- Embriología e H.Normal
- " Prini Abel.- Cl. Otorrinolaringológica
- " Penín Raúl P.- Cl. Quirúrgica

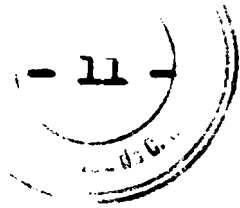
- Dr. Polizza Amleto.- Medicina Operatoria
- " Ruera Juan.- Patología Médica
- " Sánchez Héctor J.- Patología Quirúrgica
- " Taylor Gorostiaga Diego J.J.- Cl. Obstétrica
- " Torres Manuel María del C.- Cl. Obstétrica
- " Trinca Saúl E.- Cl. Quirúrgica Cat. IIa.
- " Tropeano Antonio.- Microbiología
- " Tolosa Emilio - Cl. Otorrinolaringológica
- " Vanni Edmundo O. U. F.- Semiología y Cl.
Propedéutica.
- " Vázquez Pedro C.- Patología Médica
- " Votta Enrique A.- Patología Quirúrgica
- " Tau Ramón.- Semiología y Clínica Propedéutica
- " Zabudovich Salomón.- Clínica Médica
- " Zatti Herminio L.M.- Clínica de Enf. Infec.

y P. T.:

- - - -

Mi sincero agradecimiento al doctor Her-
minio Zatti, quien con su ayuda de profesor y ami-
go me ha guiado para cumplir con la realización de
este trabajo.-

- En memoria de mi ex-maestra de 1er. grado
Sta. Isabel Castro -



A mis ex-profesores del Colegio Nacional de
La Plata.

Dr. Roberto Martínez Soliman

Ing. José A. T. Ojeda

Prof. Marcos M. Blanco

- A mis padres -

- - - -

- A mi hermana -

(- 13 -)

- A mi novia -

Los síndromes malignos de la difteria.

Nociones históricas de la difteria:

La difteria ya se conocía desde muy antiguo. Los primeros documentos datan de las descripciones de un médico de la India D'Havantore, que vivió en los tiempos de Pitágoras. Más adelante Littré encontró datos de la difteria en las obras de Hipócrates. Por lo menos esa es la interpretación que se le da a esas primeras y rudimentarias pero exactas descripciones de lo que hoy conocemos como difteria.

Y así sucesivamente se continúan las descripciones como la de Areteo de Capadocia 50 a. D. S. C. que después de ver muchos casos en Siria y Palestina dió el primer cuadro de la angina maligna, denominándola úlcera Siria, úlcera egipcia, descripciones muy fielmente tomados de la realidad.

Actius d'Amida, en el siglo IV D.S.C. también dedicó un capítulo a las "úlceras amigdalinas".

M. Bayeux, que hizo una interesante obra sobre cronología de los conocimientos de la difteria, desde Areteo de Capadocia hasta 1894, remontrándose a esos antiguos y auténticos textos que da

tan de 1554, ha traducido del griego los 41 renglones que tratan el tema de la difteria, la cual desde esa época ya era considerada con dos formas clínicas: benigna y maligna.

He aquí transcripta con caracter ilustrativo e histórico, la copia textual traducida del francés de la traducción de Bayeux:

"Las úlceras se producen en las amígdalas; unas son comunes, benignas e inofensivas; otras excepcionales, perniciosas, mortales.

Las úlceras benignas son de color claro, circunscriptas y superficiales, sin enrojecimiento, ni dolor. Las úlceras perniciosas son extendidas, profundas, de aspecto sucio cubiertos por una secreción espesa, de color blanquecino, plomizo o negrusco. Se da a estas úlceras el nombre de aftas.

Si la concreción penetra profundamente, la enfermedad se llama escara, Alrededor de esta escara se produce un enrojecimiento circular, intenso, flegmonoso y doloroso; después sobrevienen pequeñas pústulas y por confluencia forman una gran úlcera.

Si el mal se propaga hacia la boca, llega a la úvula, la ataca y toma también la lengua, las encías y los alvéolos; los dientes se aflojan y

se oscurecen. El mal gana el cuello y los enfermos sucumben a los pocos días de la enfermedad, por la fiebre, por la infección, por la inanición.

Si el mal penetra en el tórax por la tráquea, sobreviene la sofocación el mismo día; en efecto, el pulmón y el corazón no pueden resistir ni a esta fetidez, ni a las úlceras, ni a la secreción que los recubre; además aparece tos, disnea.

La causa de la enfermedad de las amígdalas es la ingestión de alimentos fríos después de calientes, ácidos, astringentes, pues estos órganos secundan al tórax en la emisión de la voz y la respiración, ayudan el pasaje de los alimentos al vientre y a la digestión estomacal. Si algún mal aparece en estas partes internas, vientre, estómago o pecho, los eructos lo hacen remontar hacia el itsmo, las amígdalas y los tejidos que los rodean.

Es por estas causas que los niños están particularmente sujetos a esta enfermedad, hasta la pubertad; en efecto ellos aspiran mucho aire frío porque tienen mucho calor; son por lo demás desordenados en las comidas, ávidos de alimentos variados, beben frío o caliente juntamente durante sus juegos o en los momentos de ira. La misma enfermedad se observa en las niñas hasta la aparición de

las reglas.

El país donde más estragos hace, es Egipto. Se respira aire muy seco y la alimentación es variable. Está compuesta de raíces, cereales y legumbres y granos. La bebida es espesa, pues el agua proviene del Nilo y los brevajes son elaborados con cebada o mosto.

Se ve también esta enfermedad en Siria, en la región llamada Creusa, y es por esto que estos males son conocidos por el nombre de úlcera egipcia - úlcera Siria.

La muerte sobreviene de un modo lamentable: dolor agudo y fiebre; molestia respiratoria. El aire espirado exhala un olor infecto que se hace intolerante para el enfermo. La inspiración es rápida y entrecortada, aunque están ánidos de aire fresco. El rostro es pálido, líqido; la fiebre violenta y la sed es tan viva que parece causada por el fuego. Los enfermos rechazan las bebidas para evitar el dolor, pues sufren cruelmente, pues el líquido les comprime las amígdalas y les refluye por la nariz.

Si están acostados se levantan, no pudiendo estar tendidos; se enderezan frecuentemente; se

desplazan de un costado al otro, no pudiendo estar se quietos; huyen del reposo y tratan de engañarse su dolor, reemplazándolo por otro dolor. La ronquera, la afonía sobrevienen y en fin, todos los síntomas se agravan; los enfermos caen bruscamente y quieren".

Y así se continúan las descripciones cada vez más coincidentes.

Desde Bretonneau, en 1826, se habla de formas malignas de la difteria, conocidas en esa época por difteritis.-

Trousseau, discípulo y amigo de Bretonneau, más adelante cambió el concepto de inflamación por el de intoxicación y los denominó por primera vez difterias, clasificándolas a su vez en:

Difteria (benigna o común
 (y
 (maligna o grave , denomina

ciones que explican su alcance.-

Además de hacer Trousseau, una gran descripción del cuadro clínico, dejó reglada ya, la técnica de la traqueotomía en el crup, y haciendo remarcar el detalle, lo cual revela el gran espíritu observador del gran maestro, al indicar "filtrar el aire para la inspiración inicial con "cravates

en museline", como medida profiláctica para evitar las bronco-neumonías por aspiración.

A pesar de todo, las ideas de Trousseau fueron combatidas en Alemania por Virchow-Wagner y Rokitansky.

DEFINICION

Desde antiguo, la observación de los clínicos de esas épocas ha hecho resaltar algunos casos de angina diftérica maligna que no evolucionaban favorablemente, sino que en una etapa precoz, en una forma secundaria, o en una etapa tardía de su evolución aparecían manifestaciones graves, orgánicas y funcionales que ponían en serio peligro la vida del enfermo, provocándole casi siempre la muerte.

Tales manifestaciones son las que se conocen hoy, según el momento de su aparición: en

- (Síndrome de Verdaux, las precoces
- (Síndrome de Marfán, las secundarias
- (Síndrome de Grenet y
- (Mezard, las tardías.

en atención a los autores que puntualizaron su existencia. Y es digno de mencionar aquí, que estos síndromes no se producen en todos los enfermos de difteria matemáticamente, sino que lo hacen en algunos, aunque se les haya practicado suero antitóxico y más preponderantemente en las formas malignas o en las insuficientemente tratadas.

Antes de tratarla en particular haré un breve recuerdo sobre los caracteres bacteriológicos, físicos, químicos y biológicos del germen y la

toxina diftéricas.

ETIOLOGIA :

El coryne-bacterium diphtheriae, es el germen productor de la Difteria.

Historia del germen:

En 1882, Klebs, presentó al Congreso de Wiesbaden al bacilo extraído y analizado de los pseudomembranas diftéricas, como agente etiológico de las mismas. Al principio se puso en duda tal acierto, pero Loëffler, lo confirmó en 1884. En lo sucesivo se lo siguió denominando bacilo de Klebs-Loëffler.

Morfología:

Son bastoncitos de 2 a 5 micrones de largo por 0.5 micrón de ancho; se agrupan en empalizada o formando V o Y, porque la linisión de reproducción no es total y quedan adheridos por restos de membrana. Otras veces se disponen en abanico. Pueden ser rectos o curvos; a veces los de los cultivos son largos, medianos o cortos (cocoides); otras veces tienen forma de clava, de maza, etc.

Son Gram positivos; se admiten en su interior corpúsculos metacromáticos, dispuestos polarmente. Se sabe que son gránulos de volutina, denominados de Babés - Ernst.-

Cultivos:

En medios comunes y especiales, con mucha facilidad.

Propiedades:

Son gérmenes de gran vitalidad. Estando en buenas condiciones son bastante resistentes. En vez sobre un porta-objeto a la luz solar mueren a los 2 o 6 horas. En tubo cerrado y en la oscuridad pueden vivir hasta 5 años. El calor los destruye a 100°C en 30 segundos a la sombra, en medios líquidos. Sobre productos patológico desecados, a 95°C en 1 hora; a 100°C. en 45 segundos. En vez, resisten hasta 10 días a - 190°C.

Toxina:

En 1888, Roux y Yersin descubrieron la toxina diftérica. En 1895 Spronck estableció que la acción toxígena era debida a las distintas cepas; otras la atribuyen a las asociaciones microbianas; y otros tienen en cuenta el estado del terreno del enfermo.-

Marfán, atribuye la malignidad de la toxina a la hiper-intoxicación con la misma.

Se considera una exotoxina, sustancia tóxica, soluble, difusible etc. y una endotoxina, la

que sería responsable de los accidentes tardíos, en especial la parálisis, y que no sería influenciado por el suero (Rist). Pero esta teoría no está totalmente probada aún.

Experimentalmente, se obtiene de cultivos de 7 días, de una determinada cepa, la Park -Williams 8, muy secretora de toxina, aislada en 1894. El medio debe ser adecuado, teniendo en cuenta que la acidez del mismo, dificulta la secreción de toxina.

Según McLeod, hay 3 tipos de cepas, que según su nombre lo indica tienen mayor o menor virulencia:

- (granis
- (intermedius
- (mitis

Si se practica el filtrado del cultivo por medio de la bujía, se obtiene un líquido tóxico, activo para el cobayo, según lo establecieron Roux y Yersin, sus descubridores. La toxina estaría disuelta en el caldo filtrado. Algunos consideran que en los cultivos existe alguna núcleo-proteína.

La toxina diftérica se caracteriza por producir en el organismo: congestión, degeneración-infiltración y proliferación. Ya comprobaremos esto, mediante la Anatomía Patológica, más adelante.

La sangre altera su tiempo de coagulación, pues se produce una gran disminución de fibrina. Los vasos vecinos a las falsas membranas son ec-tasiados. A medida que aumenta la intoxicación, la vaso dilatación es mayor y se extiende a todo el sistema vascular, sin predominar en tal o cual parte de ese sistema (Minne). Ello se explicaría por la acción paralítica que ejerce la toxina dif-térica sobre los centros vasomotores (Romberg, Bruntz y Pässler.

Según O'Leary en las difterias malignas, en la toxina formada habría dos sustancias: A y B.

La sustancia B, sería la que favorece la pe-netración de la sustancia A, en la intimidad de los tejidos.

En la toxina de laboratorio, predomina la sustancia A y tiene poca sustancia B. Como cada una de estas sustancias produce sus correspon-dientes anticuerpos, los sueros anti-tóxicos ten-drían pocos anticuerpos B.

Para Kraus y Madsen intervendría preponde-rantemente no solo el valor antitóxico del suero anti-diftérico, sino, la avidez del mismo para con la toxina.

Para Bachmann la poca acción del suero, la

Atribuye a la falta de relación entre el poder anti-letal y anti-necrozante. Atribuye al factor necrosante de la toxina la avidez por los tejidos.

En cuanto al modo de transmisión de la toxina en el organismo, según Quillot, se transmite por vía nerviosa, por las estrangulaciones de Ravvier que penetra, y una vez en el cilindro eje se dializa con facilidad, destruyendo de dentro afuera la vaina de mielina y así consiguetransmitirse por el eje del nervio. Esta teoría tampoco está totalmente probada. Babouneix también ha hecho experiencia al respecto.

La otra teoría es que la toxina se transmitirá por vía sanguínea. Lo demostraron así experiencias de Roux y Yerrin obteniendo parálisis con inyecciones subcutáneas de toxina - Y como ocurre siempre, hay quienes afirman el doble mecanismo.-

Si se inyecta en la circulación desaparece a los 8 o 10 hs. En la orina o en las materias fecales no se la encuentra porque es fijada por ciertos órganos. Si luego de una inyección se inocula con los órganos de animales muertos por la toxina, se constata que son nocivos especialmente el cerebro y las cápsulas supra-renales.

La toxina se fija especialmente en el S.Nervioso (Laroche y Grigant) y particularmente sobre los lipoides fosforados del mismo razón por la cual se producen las parálisis, en oposición de lo que ocurre en el tétano, cuya toxina se fija en la parte albuminoidea provocando contracturas (Sepich).

La toxina diftérica se localizaría en los núcleos bulbo-protuberanciales, en especial, en los núcleos de origen del neumogástrico.

En su trabajo sobre "Afinidad de la toxina diftérica para la sustancia nerviosa", Bachmann, demostró que la inmunidad con anatoxina diftérica obtenida en el conejillo de la India y teniendo un alto poder de anti-toxina (dándole capacidad como para soportar hasta 1.000 D.M.M.), con pequeñas dosis de toxina, inoculados en la base del cerebro, se les provocaba la muerte rápidamente.

Es que no hay anti-toxina en el cerebro y en todo el sistema nervioso en general? Porqué no hay inmunidad cerebral? Lo que hay en realidad, es una gran afinidad de la toxina diftérica por el S. Nervioso.

Resumiendo podemos decir que la toxina diftérica, en el hombre tiene doble acción:

- (local
- (general (S.Nervioso
- (S.Circulatorio
- (S.Digestivo etc.

y experimentalmente en el cobayo, por vía subcutánea: si se trata de cepas muy virulentas, muerte en 36 hs. Edema y escaras en el sitio de inoculación. Se ve también gran congestión visceral.- En las mucosas produce pseudo-membranas y aplicados intra-traqueal, produce crup.-

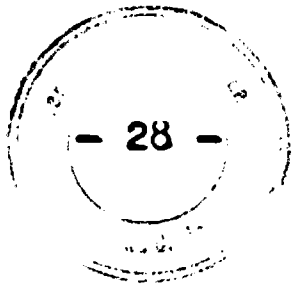
Para su dosaje, se habla de unidades tóxicas muy útil esto para el manejo del tratamiento, hecho con el suero antidiftérico o anti-tóxico.

Se entiende por Unidad tóxica, la cantidad de Toxina diftérica que mata un cobayo de 250 - 300 g.de peso, en 3 a 4 días. Es la dosis mínima mortal (D.M.M.)

En cuanto al suero específico, anti-tóxico, diré breves palabras.

Descubierto por Roux y sus colaboradores, Martín y Chaillón, en 1894, dado a conocer en una comunicación hecha al Congreso de Budapest.

Se obtiene inoculando caballos con toxina atenuada, por mezclas de toxina - anti-toxina o por ana-toxina de Ramón, descubierta esta última en 1921, por este autor, que consiste en la toxi-



na formalada, que ha perdido sus propiedades tóxicas, manteniendo sus propiedades inmunitarias.

Obtenido el suero, por método especializado que no comentaré, se lo purifica y se lo envasa para su aplicación.

Valor del Suero:

Se mide en unidades anti-tóxicas.

Se entiende por unidad anti-tóxica a la cantidad de anti-toxina necesaria para neutralizar 100 Unidades Tóxicas.

Los sueros purificados tienen 1000 Unidades Anti-Tóxicas por cada cent. cúbico y se lo encuentra en ampollas de 1500 - 3000 - 5000 y 10.000 U. en 1,5 - 3 - 5 y 10 cc. respectivamente, pudiendo ser aplicado tanto por vía intra-muscular como endovenosa.

- - -

Síndrome de Verdoux

Historia:

Ya Trousseau había hecho mención del conjunto de síntomas graves que se ven en este síndrome, habiéndolo reunido bajo el nombre de "Difteria Hipertóxica de evolución rápida", que puede serlo desde un comienzo o secundariamente a las formas benignas lo que es más raro.

En 1912, el profesor Verdoux, separó de las complicaciones conocidas de la difteria los mismos síntomas, pero más detallados y los agrupó en su descripción bajo el título de Síndrome Maligno Precoz, de Verdoux, conocido así hasta la fecha.

Comienzo:

Hace su aparición entre el 2º y 5º día del período anginoso, casi siempre de una angina diftérica maligna típica. La superposición de este síndrome, a los síntomas de la angina diftérica maligna, hace a veces confundir en un solo hecho, dos entidades nosológicas, que si bien están vinculadas estrechamente, son distintos, y con grave riesgo para el enfermo, pues es una complicación de suma gravedad.

Etiologia:

Se produce siempre en el curso de la angina diftérica maligna o sub-maligna, no tratada o insuficientemente tratada.

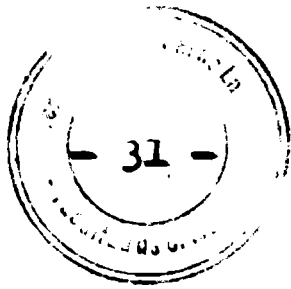
Se atribuye a la intoxicación por la toxina diftérica.

Patogenia:

Se atribuye a varias causas la aparición de este síndrome : Hay quienes afirman que se debería a una virulencia exaltada de los bacilos de Loëffler, correspondientes a alguna cepa muy virulenta.

Otros afirman que puede deberse a asociaciones microbianas. Para explicar esto se han hecho experiencias demostrando que los estafilococos y los estreptococos que son huéspedes habituales, asociado al bacilo de Loëffler, tendrían una virulencia exaltada, capaz de producir las complicaciones del síndrome.

Se explica además con ésto, que la especificidad del suero, al destruir los bacilos de Loëffler, dejaría en libertad de acción a los **estafílos** y los estreptococos, responsables de las lesiones del síndrome como consecuencia de la



septicemia provocada.

Otros dicen que sería producida por una insu
ficiencia aguda de secreción suprarrenal de adrena
lina.

Otros simplemente sostienen que se producen
en organismos con poco poder defensivo.

Otros atribuyen a la gran lentitud de reac-
ción del organismo para formar anti-toxina, lo que
permite más tiempo para la fijación de la toxina.

Otros dicen, de que se producirían estas
manifestaciones, porque con un p H tisular y humo-
ral alcalino, se produce más cantidad de toxina.

Otros afirman, que las manifestaciones de
este síndrome, se producen por especial fijación
de la gran cantidad de toxina circulante, en el
sistema nervioso central, especialmente a nivel
de los núcleos del neumogástrico (X par), y de
los centros vaso-motores.

Pero lo más importante, que explicaría mejor
la patogenia, y que daría lugar a que se cumplieran
las citas anteriores, es el mayor retardo en el
diagnóstico de la angina diftérica y con más ra-
zón, en la iniciación del tratamiento, pues pasa-
do el 3º día de enfermedad sin inyectar anti-toxina
y en cantidad suficiente, hay muchas más posibili-

ñades de complicaciones cardíacas y nerviosas.

Anatomía Patológica:

Seudo membranas que no analizaré aquí.

Los ganglios linfáticos infartados; de consistencia disminuida, de coloración gris rosada o amarillenta; al microscopio se ven bacilos diseminados a lo largo de los vasos y a veces obliterando su luz, o cuando la inflamación es muy intensa la supuración puede establecerse en el seno del tejido linfático, formando nódulos purulentos aislados. Los bacilos pueden permanecer en los ganglios largo tiempo, sin destruirse totalmente, lo que ayudaría a explicar las recaídas tardías.

Por la precocidad de este síndrome no se alcanzan a establecer alteraciones viscerales, ni en el S. Nervioso.

Síntomas:

Clínicamente se nota el cuadro de una difteria maligna que poco a poco se va agravando. El estado general es malo; hay gran toxemia que se traduce por adinamia exagerada. Lucidez conservada que contrasta con la gravedad del estado general. Gran apatía.

La fiebre, es digno de destacar, en las for-

mas sin asociaciones, se mantiene entre 38° y 38°5.

En vez el pulso sigue a la gravedad: 120 - 140 - 150 por minuto.

Se observa franca palidez generalizada de los tegumentos.

De tono plumizo, terroso. En la cara resalta el surco vaso geniano, dorso de la nariz y parte culminante de los pómulos, pues aquí la piel presenta color mate, brillante. Un síntoma índice de malignidad y que puede hablar de pronóstico fatal, es la cianosis de los miembros, precediendo la muerte una 36 o 48 hs.

Los infartos ganglionares, ya establecidos, mayores cuanto más próximos a las placas, se hacen más intensos, con periadenitis y edema intersticial en especial los sub-maxilares de ambos lados, que pueden dar origen a un empastamiento más o menos extendido y que si el tejido celular que los engloba se inflama, también pueden formarse abscesos. Son verdaderos bubones diftéricos que comprimen a veces órganos vecinos, como la laringe, tráquea, bronquios o vasos, pudiendo así abrirse en sus cavidades.

Cuando esta intervención ganglionar es muy grande, dan al paciente el clásico aspecto pro-

consular por el gran abultamiento del cuello, denominación debida a M. de Saint - Germain.

Es de notar que el gran infarto es un signo constante de malignidad.

La piel que lo cubre, indica que va a haber supuración, sin que se llegue a eso. Según Trousseau puede haber enrojecimiento erisipelatoso de la piel del cuello.

Hoy hay que mencionar también, que algunas veces puede existir una forma grave sin adenopatías y más aún se puede morir sin adenopatías .

El sistema muscular manifiesta gran adinamia y astenia, en relación con el estado toxémico.

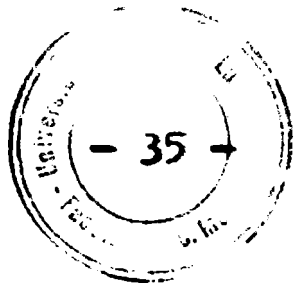
La facie expresa una mirada vivaz; ojeras sombreadas.

Las conjuntivas pueden ser asiento de pseudo-membranas - (conjuntivitis diftérica, descrita por Laboulhene), Los párpados, también (conjuntivitis palpebral de Peter.)

Boca entreabierta por el coriza diftérico, que en estas condiciones es otro signo importante de malignidad, y por el enorme exudado.

Labios secos, con fuliginosidades, resquebra-
dado, cianóticos

Petidez del aliento y más comunmente olor a



putrefacción, que desaparece a los 4 o 5 días.

Gran exudado membranoso, que cubre ambas amígdalas, que casi siempre son hipertróficas y muy ricas en tejido linfoideo. El exudado puede cubrir además la úvula, los pilares y el resto del paladar blando, cubriendo a veces hasta el paladar óseo totalmente.

Las pseudo-membranas hemorrágicas, son de color blanco grizáceo, que al desprenderse sangran, siendo esto otro factor de agravación.

La abundancia de pseudo-membranas y la parálisis precoz del velo del paladar producen voz nasal, rinolalia, y durante la deglución, acto casi imposible, reflujo de los líquidos, hecho comprobable pues se produce espontáneamente y si no provocándolo, al hacer ingerir un líquido y ordenar flexionar la cabeza.

Hay epistaxis frecuentes, que a veces continúan siendo bucales, y si la gravedad aumenta se hacen cutáneas, en forma de petequias; también las hay viscerales, y por esta razón, Marfán habla de "formas hemorrágicas de la difteria", que para algunos autores no deja de ser nada más que un síntoma.

Bankier, relata un caso así: "profusas hemo-

rragias, equimosis hemorrágicas de la piel; graves parálisis de los músculos de la deglución, de la laringe y de algunos músculos del cuerpo: durante 20 días hubo que apelar a la alimentación por el recto; 17 días por medio de la sonda y además hubo una gran nefritis con edemas. El enfermo recibió 72.000 U. y curó" (Wolff-Eisner).

Aparato respiratorio:

Puede haber bronquitis o bronco-neumonías. Es notable destacar que en las difterias hipertóxicas, nunca se produce crup.

Se comprueba disnea " Sine materia"

Aparato circulatorio:

Pulso pequeño, irregular y taquicárdico. Arritmias con extrasístoles. Hipo-tensión arterial.

Aumento del area cardíaca y apagamiento a los tonos cardíacos poco manifiestos a veces.

Se atribuyen estos dos síntomas en este período, a la acción de la toxina sobre los centros del X par.

Electro Cardio Grama:

Como aún no hay grandes lesiones cardíacas, solo puede constatarse una depresión de la onda T.

Aparato Digestivo:

Gran anorexia, aparición de vómitos, sínto-

ma muy importante, indicador de gravedad, que puede ser espontáneo o provocado durante el examen, la alimentación o el tratamiento con colutorios.

Riñón:

Se comprueba oliguria, y albuminuria precoz de intensidad variable.

En sangre:

Serie roja normal - Alta fórmula leucocitaria, que contrasta con la poca fiebre.

Diagnóstico:

En una angina diftérica maligna, en que se instala precozmente dentro del 2º al 5º día: palidez intensa, astenia marcada, arritmias, hipotensión arterial, parálisis precoz del velo del paladar y vómitos, junto a los signos de malignidad ya citados: cuello proconsular, coriza, enorme exudado, olor a putrefacción y cianosis de los miembros, podemos hacer el diagnóstico de Síndrome de Verdoux.

Evolución:

A veces si la gravedad es muy grande, los enfermos mueren en 10-12 hs. al realizar el menor esfuerzo, como tos, vómitos, incorporarse en la cama, cambiar de posición, lo que puede determinar un síncope cardíaco fatal.

Debe tenerse presente también en estos casos fulminantes, que se necesitan 36 a 48 hs. de la vida del enfermo para que pueda comenzar a actuar el suero anti-tóxico.

Otras veces aparece excitación, agitación, delirio o convulsiones, que también terminan en un síncope cardíaco.

La muerte puede sobrevenir del 3° al 5° día.

La convalecencia puede ser posible, aunque es muy larga y penosa.

PRONOSTICO:

Es siempre muy grave.

Profilaxis:

Se realiza con el diagnóstico precoz.

Con la iniciación lo más rápido posible del tratamiento completo.

Vigilancia en toda angina diftérica maligna, reiteradamente de: Pulso T.A. Auscultación cardíaca y E.C.G.-

Tratamiento:

Continuar con altas dosis de suero:

Tratamiento higiénico-dietético y medicamentoso.-

Tratamiento higiénico: Reposo absoluto.

Extremar el aislamiento del enfermo, su higiene y la del local y de su ropa de cama y vestimentas.

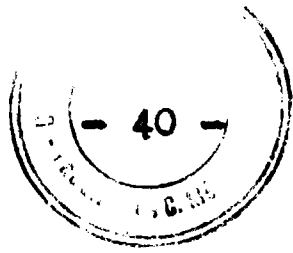
El ambiente debe ser agradable.

La alimentación, será a base de leche- H.de C. y frutas. A preferencia será líquida, si se puede, sino deberá hacerse con sonda, y si aún no se puede, se lo hidratará por vía subcutánea o endovenosa.

Tratamiento Sintomático:

Coramina - Aceite alcanforado 20% = 3 - 5 cc. por día. Sulfato de estriquina = 1 milig. por día. (hasta 5 milig). Adrenalina - Sol. 10/00 - XL - LX gotas por día sub.lingual. Extracto de suprarrenal = 0,10 - 0,30 g. por día.

Lavajes de garganta con antisépticos comunes cada 1/2 hora. Evitar los tópicos, que provocan vómitos. Suero glucosado 10 % = isotónico e hipertónico: hasta 1000 cc. por día. Transfusiones: hasta 300 cc. por día. Vitaminoterapia: B - C en altas dosis. Penicilina = 200.000 U. por día, teniendo en cuenta que este antibiótico no sustituye al suero; que no actúa sobre las complicaciones tóxicas de la difteria, aunque sí, tiene acción preventiva sobre las complicaciones piógenas.



Sero-anatoxinoterapia: Según Ramón, produciría inmunidad pasiva, seguida inmediatamente de inmunidad activa.

Indica hacer: 1/10 de cc. de ana-toxina y a continuación, 10.000 o 60.000 U. de suero.

Seguir, cada 4 días, con dosis progresivas de anatoxina: 0,5 - 1 - 2 cc.

Pero esta técnica es negada por Berredka, por ejemplo quien cree que la anatoxina es anulada por el suero.-

También se le imputa a esta técnica, producir insuficiencia renal.

SINDROME DE MARFAN

Historia.

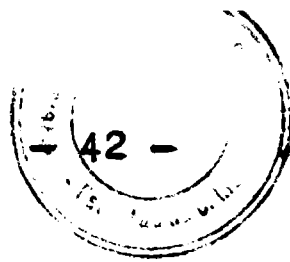
Ya había sido sospechado por Trousseau.

Llamado forma cardio-pulmonar, por Cadet y Gassicourt y forma a crisis cardio bulbares, de Duchenne.- A fines del siglo pasado, Semestre denominó y esbozó este cuadro como forma cardio-gástrica de la difteria.

En el año 1905, Marfán, en base a las observaciones realizadas hasta esa época describió este estado como síndrome secundario maligno de la difteria, conocida hasta nuestros días como síndrome de Marfán.

Comienzo:

Pasado el período anginoso, después de la caída de las pseudo-membranas y reducidos todos los síntomas, quedan alteraciones viscerales que alcanzan su máximo a eso de los 6 a 20 días del comienzo, siendo las más peligrosas las complicaciones cardíacas, capaces de producir un síncope mortal en cualquier momento. Hay formas tardías, que pueden aparecer a eso de los 25 días.



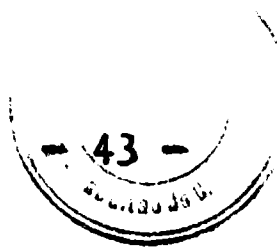
Etiología

A continuación de una angina diftérica maligna o sub-maligna, bien e insuficientemente tratada, se producen accidentes muy graves durante la época mencionada, por acción de la toxina diftérica.

Patogenia

Dudosa aún, se han invocado: lesiones de miocarditis. Para algunos autores, las lesiones de miocarditis pueden existir o no, con o sin parálisis. Por lo tanto las complicaciones cardíacas, pueden ser debidas ya a la lesión del músculo cardíaco, ya a la parálisis central o periférica .

- Lesiones de endocarditis, especialmente de endocarditis afexiana.
- Parálisis de los centros bulbares vaso-motores.
- Parálisis del neumogástrico, a nivel de sus centros de origen.
- La pérdida del por anti-tóxico del hígado
- Por deficit de vitamina C
- Por disminución del oxígeno sanguíneo
- Por tratarse de un terreno timo-linfático.
- Por la larga persistencia de los bacilos en los ganglios linfáticos.

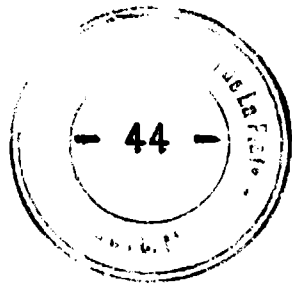


- Por acumulación de toxina en el organismo.
- El tiempo de aparición de los primeros síntomas, dependería de la acción de la toxina no neutralizada, que al ir liberándose de los tejidos y no encontrando anti-toxina, provocaría nuevas lesiones que corresponderían a una 2a. enfermedad diftérica toxémica . (Zatti).

Cada una de estas teorías tiene un poco de realidad, pero hoy en base a trabajos de Sergent, confirmados por Hutinell, se cree más en una insuficiencia supra-renal aguda.

Hecho demostrado experimentalmente por inhibición funcional o por ablación de las supra-renales, y en base a las lesiones que estos órganos presentan en su parénquima durante los procesos infecciosos; lesiones que pueden ser de tipo congestivo o hemorrágico.

Esto se comprueba muy bien en algunas especies animales; en otra no. Por eso Ehrman propone dosar la adrenalina en la sangre venosa, habiendo comprobado: que a los 10 - 15 hs. de inoculación de la toxina, hay hiper-adrenalinemia; a las 24 - 26 hs, hay normo-adrenalinemia, y que a las 48 - 96 hs. hay hipo-adrenalinemia. De ahí la importan-



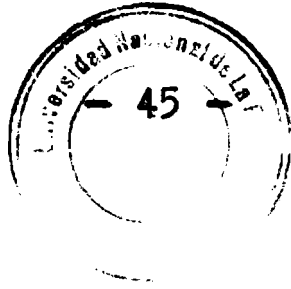
cia de la opoterapia suprarenal en estos casos.

El error que se le imputa a estas determinaciones, es según Houssay que no fueron hechas en la unidad de tiempo.

Pero a pesar de ~~todo~~, algunos autores niegan que hipotensión arterial - taquicardia y vómitos, sean por falta de adrenalina suprarrenal, lo cual indica disconformidad al respecto.

Otro hecho comprobado experimentalmente es que ~~las~~ reacciones neurovegetativas (simpáticas, vaso-constrictoras) de los vasos a la adrenalina, nicotina y excitaciones del esplácnico mayor están muy disminuidos en la Difteria. Experiencias de Edmuns y Cooper, en 1925, ya lo demostraron al obtener reacciones vaso-constrictoras normales durante la intoxicación diftérica haciendo actuar la pituitrina, que estimula, no las terminaciones simpáticas, sino que actúa sobre las fibras musculares lisas de los vasos.

En síntesis, podemos decir que: el Síndrome de Marfán, en la difteria, se debe a una intoxicación general de todos los órganos, y con más intensidad a nivel del corazón, supra-renales y sistema nervioso (centros bulbares).-



Anatomía Patológica:

Las complicaciones cardíacas, fueron reconocidas recién en 1842 por Wernes, quien fué el primero en asociar los cambios patológicos del corazón en la difteria, con el colapso y la muerte de los enfermos.

Aparato Circulatorio

Miocardio: Según Warthin, la lesión esencial, a nivel del miocardio, es la degeneración hialina parenquimatosa, más infiltración degenerativa grasosa, y más raramente a tumefacción turbia o simple necrosis. Si el paciente sobrevive, hay un proceso inflamatorio (miocarditis), con regeneración muscular, que puede ser completo o no, y pasar a la fibrosis. No se atribuye a la toxina, acción específica sobre el aparato de conducción, pues se constatan iguales focos de necrosis tóxicos, tanto en dicho sistema como en el resto del parénquima. Esto para otros no es cierto, pues atribuyen especial afinidad de la toxina sobre el aparato de conducción intracardíaco. Desde 1918, se describen alteraciones del Haz de His.-

Macroscópicamente el corazón está dilatado, con paredes adelgazadas, de peso normal.



Las cavidades dilatadas, con coágulo que van hasta los gruesos vasos, capaces de provocar embolias, trombosis etc.

De color gris pálido, como de carne cocida, o según otros, color hoja seca, café con leche etc. Es friable . La impresión del dedo que lo comprime es guardada unas veces; otras es duro, resistente a la presión. Se comprueba esteatosis.

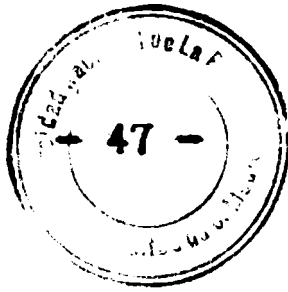
En la malla del tejido, a veces se comprueba al corte, una serosidad sanguínea, pero que no alcanza a ser homogénea.

Esta miocarditis evidente, también se ve en otras enfermedades infecciosas.

Microscópicamente, se pueden dividir las lesiones en:

Vasculares: vasodilatación, congestión, capilares rotos con hemorragias en focos en las formas malignas y edema de la pared de los vasos. Espacios agrandados llenos de leucocitos, a veces agrupados en masa.-

Los capilares también están alterados: la capa externa tiene degeneración gránulo grasosa; la interna muestra disociación de elementos y disminución de la luz.



Parénquimatosas:

Se comprueba degeneración gránulo-grasosa, turbia o albuminosa, miofibrillas que se disocian facilmente; son fusiformes, decoloradas, degeneradas, sin estriación, a veces retraídas, atrofiados. Se observa también pequeñas gotitas acitosas, El perimisiun está también alterado. Estas lesiones focales, están casi siempre en las señales escaleriformes de Eberth. Se constatan también focos dispersos de necrosis.

Intersticiales:

Edema interfascicular; infiltración celular difusa o en nódulos de mononucleares o linfocitos, demostrable experimentalmente en el cobayo.

• A veces hiperplasia de tejido conjuntivo.

Se ha discutido si la miocarditis es parénquimatososa o intersticial; pero según lo descrito se puede afirmar que es mixta; que primero es parénquimatososa y que luego se hace intersticial, que puede ser predominante.

Resumiendo, según Marfán, por las lesiones histológicas se pueden establecer tres etapas de evolución anátomo-patológica, que son:

1er. etapa: Vasos dilatados con paredes poco alte-

radas y pequeños focos de hemorragia, Pocas lesiones parenquimatosas.

2º. etapa: Mayor intensidad en las lesiones parenquimatosas, en islotes. Es un estado granuloso y vacuolar de las fibras, a veces con degeneración grasa y multiplicación nuclear.

3º. etapa: Hay lesiones intersticiales. Infiltración leucocitaria difusa perivascular. Focos de formación de tejido conjuntivo.

Según el tiempo de evolución, Hénoch, describe 3 formas: (comienzo brusco y precoz
(otra más tardía
(otra más lenta y tardía. Las dos primeras son mortales; la tercera puede curar.

Estas miocarditis se acompañan de trombosis miocárdicas. Por eso se explican las convulsiones, hemiplejias, infartos de pulmón, etc.

Endocardio:

Se describen endocarditis con vegetaciones, que para algunos son concreciones fibrinosas, de Hemato - nódulos de la infancia.

Puede haber equimosis, pero a veces se deben a imbibición cadavérica.

Pericardio:

Se notan equimosis; pequeños derrames citrinos, límpidos, pero sin llegar a verdaderas pe-

ricarditis.-

El corazón enfermo, se basta funcionalmente durante el reposo. Util de recordar ésto, para el tratamiento. De ahí que cualquier exigencia, lo lleva a la asistolia.

A su vez, todo el Sistema Vasculuar está dilatado, lo cual explica las hemorragias.-

En Aparato Respiratorio:

En las fosas nasales, e itsmos de las fauces, se encuentran gérmenes diftéricos. Pueden instalarse otitis medias agudas.

En bronquios pulmones , pleura mediastínica: Pueden llegarse a hacer bronquitis pseudo-membranosas diftéricas muy raramente casi siempre existe paresia de la musculatura bronquial. Enfisema atelectasia, edema congestión, otras veces.

Bronco-neumonías y neumonías por exaltación de la virulencia de los neumococos, según Mya (1890).

La pleuresía es para algunas complicaciones frecuente. Otras veces, también muy raras, pueden formarse abscesos en el mediastino. Más facilmente se producen después de las traqueotomías.

Aparato digestivo = Puede haber gastritis diftéricas, estudiadas por Myfeldt y Vinstrup, de origen

tóxico, y no de localización. En las tunicas del estómago, se observa: edema, degeneración del epitelio infiltración leucocitaria, pequeñas hemorragias y ulceraciones.

Hígado: Congestión, hemorragias, y degeneración grasa, parcial o total. En los espacios Porta, islotos de leucocitos extravasados. La hepatomegalía, se explica por insuficiencia derecha o por hepatitis tóxica.-

Bazo: tumefacto, congestivo, con manchas hemorrágicas sub-capsulares -

Capsul. supra-renales: focos de congestión, de hemorragias ya citadas, en la parte cortical; La li-
quefacción de la medular es una lesión post-mortem.

Aparato urinario:

Riñón:

Por el pasaje de mayor número de emun-
terios, y así mismo de toxina, el riñón se altera se-
cundariamente. Es muy notable la albuminuria difté-
rica. Según Fürbringer, hay tres grados de altera-
ción:

1º: Riñón que parece normal al examen macroscópico;

la sustancia cortical es pálida; el epitelio
de los canalículos se encuentra en franca de-
generación.

2º: La sustancia cortical, está engrosada, pálida.

La degeneración es más intensa, y se extiende hasta el revestimiento de los glomérulos. Hay alteraciones intersticiales comenzantes.

3º: El riñón de mayor tamaño, tiene color amarillento con degeneración parenquimatosa y profunda.

Dertel describe en los canalículos células epiteliales formando cilindros.

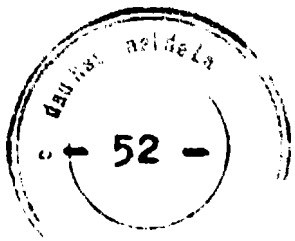
Hay degeneración grasosa, que a veces es unio o bilateral.

S.Nervioso: Procesos neuríticos, lesiones hipofisarias, descritas por von Behring, con degeneración del lóbulo posterior.

Sintomatología

Cuando todos los síntomas anginosos, han desaparecido, y al hacer el médico tratante, un pronóstico favorable, he ahí cuando acontece la sorpresa; a la 2º o 3a. semana, aparece un conjunto de síntomas, siendo el vómito el unico precoz e importante, que mata al enfermo.

Observando bien el enfermo, se le nota gran apatía por todo lo que lo rodea. Gran depresión e inmovilidad; muy raramente se lo observa agitado.



A veces se nota ansiedad, pero hasta el examen médico para sentirse molesto.

La temperatura es normal o sub-normal, notándose las extremidades frías. Este síntoma es progresivo, haciendo recordar el cuadro de los coléricos. En un estado general de profunda intoxicación- que coincide con la intoxicación visceral general de que habla Marfán, en este orden: Corazón, Sistema Nervioso, Riñón, Hígado.

La piel del enfermo, con intensa palidez persistente, creciene (como de cera virgen). La extremidades se van poniendo cianóticas, síntomas que indica mucha gravedad, al observarlo .

Los ganglios linfáticos, que estaban infartados durante el período anginoso, están disminuidos de volumen, aunque en algunas regiones existen adenopatías.

El sistema muscular, presenta, adinamia, y astenia muy marcada, que lo lleva a una postración cada vez mayor y que nada la hace retroceder; además el enfermo rehusa los alimentos y las bebidas.

La facie es inexpresiva; profundas ojeras, con las conjuntivas pálidas, igual que la mucosa

buco-faríngea. Puede ser índice de anemia. A eso del 6° día, aparece un síntoma precoz y típico de este síndrome, que es la parálisis del velo del paladar. El ístmo de las fauces ya está libre de pseudo-membranas, aunque pueden quedar algunos res_ultos, y edema del velo.

La parálisis citada, comienza como paresia y lentamente progresa hasta que se nota el refluj_o nasal de los alimentos y líquidos, y se nota también rinolalia. Esta veloplejía puede ser local o generalizada a otros músculos.

Un síntoma que también puede verse son las epistaxis, además por la nariz, se desprende un icor fétido, muy molesto.

En aparato respiratorio, hay disnea evidente; se auscultan focos de congestión pulmonar, pudiendo hacerse bronco-neumonías. En los últimos períodos la disnea se exagera, y el enfermo, tornándose más cianótico y con gran ansiedad, puede morir.

En aparato circulatorio, el pulso es débil, blando, hipotenso, arrítmico, pudiendo ser taquí_{ca}rdíaco o no, aunque fetal a veces, 120 - 140 - 160 por minuto, que a eso de los 10 días va a disminuir, coincidiendo con la dilatación car-

díaca. Hay bradicardia de 80 - 60 - 40 lo que va a indicar lesión del Haz de His y comienzo del bloqueo, simulando el síndrome de Stoke-Adams.

Los defectos de conducción se producen en el 12% de los casos. Puede haber ritmo de galope, extrasístiles, etc.

También ocurre, a eso del 10º día, que aumenta a la percusión el area cardíaca, síntoma que corre a la par de la blandura del pulso y de la hipotensión arterial. De ahí tan importante que es este síntoma. Se nota también descenso de la punta, latido epigástrico.

A la auscultación los tonos son débiles; 1º. el ruido puede faltar; por lo común es sordo; el 2º desdoblado en la base. A veces se puede auscultar un soplo sistólico dulce, difuso, de insuficiencia mitral funcional, ligado a la miocarditis.

La Tensión Arterial ha disminuido; de ahí las lipotimias tan frecuentes ahora, seguidas casi siempre de un síncope final.

Todos estos síntomas, nos hablan claramente de una lesión anátomo-patológica real: la miocarditis.

También puede haber palpitaciones por momentos, y dolor precordial, que simula a veces verdaderos cuadros anginoideos.

A los pocos días, comienza el período de colapso: enfermo más oprimido, inerte, cianótico, extremidades frías; la opresión continúa entrecortada por crisis de disnea paroxística o por lipotimias breves, pero cada vez más prolongadas. El pulso sigue filiforme, irregular, lento muy difícil de palpar. Es la faz final; solo se percibe una débil ondulación de la pared costal, (temblor del corazón, de Lancisi). La depresión se exagera, la terminación por síncope es lo habitual. También puede haber convulsiones, localizadas a la cara o generalizadas. Parecen a veces ataques epilépticos, con pérdida del conocimiento, convulsiones tónico-clónicas y coma final con respiración estertorosa.

Según Marfán, la muerte sería producida por la miocarditis, como sin trombosis cardíaca.

La electrocardiografía ha confirmado lo dicho por Marfán anteriormente. En efecto, los electrocardiogramas (E.C.G) , han aclarado mucho las cosas en los últimos 15 años. Por ello la mortalidad por miocarditis ha disminuido del 45% al 27%.

Schwensen ya había clasificado los trastornos cardíacos de la difteria en precoces y tardíos. Los primeros entre los 6 y 11 días; los segundos pasados los 20 días. Con Noel denominaron estos estados, en colapso precoz y colapso tardío. Pero todos en base a la miocarditis aguda. Moderadamente, se las clasifica en 4 formas clínicas:

	1: Forma latente
<u>Miocarditis</u>	2: " discreta
<u>aguda</u>	3: " grave
	4: " arrítmica

1º. Veamos la forma latente:

Sin signos clínicos. A veces, a los 3 días de un E.C.G. normal, se tiene un E.C.G. anormal; de ahí, la importancia de los E.C.G. repetidos desde el comienzo, en las difterias sub-malignas y malignas.

El E.C.G. da: atipia ventricular ligera o mediana; ritmo nodal o auricular inferior.

2º La forma discreta:

Se nota apagamiento del 1er. tono. A veces al teración del ritmo, sin tener en cuenta la hipotensión y la taquicardia. Tener en cuenta también el papel de los vasomotores de la inhibición vagal,

de las suprarrenales, que bastan para explicar los síntomas, si no hay otros elementos de daño miocárdico.

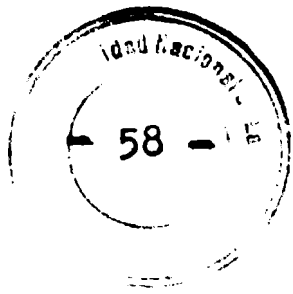
E.C.G. indica atipía mediana y grande. Ritmo nodal, disociación aurículo-ventricular por interferencia; isorítmico o con ritmo acelerado y captura ventricular.

3º La forma grave, presenta:

Dolores precordiales, aumento del area cardíaca; latido precordial difuso, tonos apagados; ritmo de galope, protodiastólico las más de las veces. Soplos de insuficiencia mitral o tricuspídea funcional. Taquicardia; hipotensión arterial; alteración del ritmo a veces. Al agravarse el cuadro puede aparecer pulso embriocárdico, o pulso lento o hasta desaparecer, todos síntomas ya mencionados.

La muerte puede ocurrir por bloqueo aurículo-ventricular, o por fibrilación ventricular, o insuficiencia cardíaca aguda (edema). La astenia cardiovascular y el colapso son progresivos como ya lo dije antes.

El E.C.G. da: atipía ventricular mediana o grande. Diferente grado de bloqueo aurículo-ventricular; disociación aurículo-ventricular por interferencia; extrasístoles; taquicardia paroxística



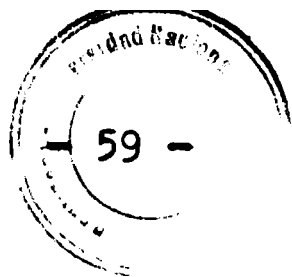
auricular; taquicardias ventriculares; trastornos pre-fibrilares y fibrilación ventricular; ausencia o inversión de P.

4º. En la forma arritmica hay bloqueo sino-auricular. Extrasístoles. Disociación aurículo-ventricular por interferencia.

El E.C.G. indica que a mayor gravedad, mayor frecuencia de alteraciones. Se puede comprobar en la Difteria estas alteraciones del E.C.G.

- Bloqueo sino-auricular
- extrasístoles
- ritmo nodal
- disociación aurículo-ventricular por interferencia
- bloqueo aurículo ventricular (que explica las convulsiones)
- modificación de onda P
- bloqueo intraventricular
- atipia ventricular que según Lian puede ser:
 - (ligera
 - (mediana
 - (grave
- aleteo y fibrilación auriculares
- fibrilación ventricular

Todos estos trastornos pueden estar aislados o combinados; los del ritmo son variables día a día. De ahí la importancia pronóstica del E.C.G.



A veces se necesitan 2 meses, para que se restablezca la normalidad en los trazados del E. C.G.

En aparato digestivo, lo que viene a completar, las antiguas descripciones del síndrome cardio-gástrico, se nota: Epigastralgia; gastritis tóxica; anorexia precoz y constante; es absoluta, constipación o diarrea. Luego, estado nauseoso, que precede a los vómitos, molesto, grave y precoz síntoma, que cuando aparecen dentro del período del síndrome, preceden en 10 ó 12 días a la muerte.

Los vómitos pueden aparecer tanto al principio de la convalecencia, tanto al 3º o 4º día de los trastornos cardíacos, son repetidos, incoercibles, alimenticios, algunas veces mucosos o biliosos, son fáciles espontáneos y que persisten hasta la muerte. Otro síntoma de gravedad es el hipo, cuando es persistente.

Hígado: Mayor matitez hepática; borde palpable fácilmente, liso, duro, doloroso,. Esta hepatomegalia dolorosa, se explica por la dilatación cardíaca derecha.

Riñón:

Oliguria con albuminuria; cilindruria; hematu

ria, síntomas que solos o combinados pueden durar 8 - 10 días, al cabo de los cuales hay una uremia más o menos elevada.

Otras veces hay edemas de origen renal; o hipertensión arterial del mismo origen. Es muy corriente esta combinación: albuminuria más uremia.

Las formas más malignas, tienen siempre más complicaciones.

En orina, también se constata urobilinuria más ácidos y pigmentos biliares. Puede haber glucosuria más acetonuria, juntas o separadas.

Las glándulas supra-renales, también se encuentran alteradas, cuya insuficiencia es muy visible en este síndrome, ya que es uno de los síntomas básicos del mismo. Recordemos los otros dos: la veloplejía y la miocarditis.

En sangre, hay primero hiperglucemia, y finalmente hipoglucemia e hiperazoemia 4,5 g. o/oo. Para algunos, como Chaliier, más del 1 o/oo de urea en sangre, en varios análisis repetidos, tiene un pronóstico fatal. Otros autores (Fonso Gandolfo) en vez, le niegan valor pronóstico a ese dato. La urea en sangre además, se debe admitir del factor renal, a la inanición, destrucción tisular, y a la deshidratación.

Hay además hipocolesterolemia ya que por la hepatitis tóxica existente están alterados los metabolismos de los glúcidos y de la colesteroína. De ahí también las alteraciones de la coagulación. Además está disminuido el poder antitóxico. Hay pues insuficiencia hepática y suprarenal.

Se comprueba también hipo-adrenalinemia, como en los addisonianos, según M. M. Vallet: azoemia, concentración sanguínea; hipocloremia, hiponatremia, que persisten durante unos días, sumando a los vómitos, llevan a un Síndrome de Blum, con hiperazoemia e hipocloremia.

La serie roja se mantiene normal o sub-normal. Hay leucocitosis con polinucleosis durante la enfermedad.

El fósforo inorgánico está descendido. La cloremia también descendida. El calcio también algo disminuido: 7-8 milig. por mil.

Se cita hipertiroidismo, en la convalecencia por reacción sérica.-

Diagnóstico:

En una angina diftérica, maligna o sub-maligna, curada, en la que, a los 15 o 20 días de convalecencia se comienza a notar grandes irre-

gularidades en el pulso, hipotensión arterial en que el estado de intoxicación general se agrava de golpe, se nota marcada postración, palidez y vómitos, se puede pensar en un S. de Marfán.

El diagnóstico debe ser precoz y correcto.

Evolución

Una vez instalado, la muerte por un síncope puede llevarse al enfermo en cualquier momento; sobre todo al mínimo esfuerzo; al retornar al lecho; etc. Marfán dice: "los vómitos anuncian la inminencia de la muerte la que sobreviene por síncope o por agitación, angustia o cianosis. A eso de la 2a. o 3a. semana es de esperar la muerte; ya está instalada la más grave de las complicaciones: la miocarditis"

Pronóstico

El pronóstico es pues fatal, aunque con un buen e intenso tratamiento, pueden sobrevivir.

El pronóstico, depende pues del E.C.G. y es reservado.

Profilaxis

Lo mejor de todo es la vacunación previa, que inmuniza contra la toxina.

Tratamiento:

Ante todo diftérico , el tratamiento a base de suero, debe hacerse lo más precozmente posible. Así se pueden evitar graves consecuencias. Está comprobado, que pasado el 3º día, la acción de la anti-toxina es cada vez menos protectora.

Pasando los días, más facilidad de complicaciones cardíacas y nerviosas.

- El régimen será higiénico, dietético y medicamentoso: Se indicarán, ante la aparición del síndrome, reposo absoluto en cama, y vigilancia estricta y sobre todo del pulso, tensión arterial, disnea, palidez y vómitos.

Un mínimo de cambios posturales. Levantar los pies de la cama. Evitar las rémoras circulatorias. Calor externo - El reposo absoluto deberá prolongarse 4 semanas por lo menos. Lo máximo será, 8-10 semanas.

- Indicar líquidos calientes a ingerir - Alimentación suficiente, hipotóxica, de fácil digestión cuidado de los ementorios etc.

Alimentos a base de leche; hidratos de carbono y frutas.

- Si se ha dado suero anti-diftérico correctamen-

te no inyectar más. Si ha sido insuficiente o no se ha hecho, entonces sí hacer, y endovenosa en dosis altas.

Se deberá hacer Suero Glucosado endovenoso, al 10%, altas dosis, hasta de 1000 cc. por día.

Adrenalina, que para algunos en la primeras etapas acentúa el shock, hacerla en gotas: XL -LX gotas, de solución al 1 o/oo, sub-lingual.

Puede hacerse onabaina; esparteina; cafeina aceite alcanforado, sol. 20 % hacer 3- 5 cc. intramuscular por día. Digitalina no debe darse, pues puede provocar o acentuar el bloqueo.

Vitamina C; grandes dosis.

Extractos suprarrenales: varios aportes diarios: 0,10 - 0,30 g.

Acetato de desoxicórtico-esterona: 50 a 70 milig. diarios

En 1934, Braillón, Vaille y Saneti, dieron una técnica para la éstricnoterapia.

Aconsejan hacer 0,5. ~~medio~~ a 2 milig. por kilo de peso, fraccionado cada 3 hs. durante 55 días.

Otros aconsejan hasta 30 miligramos por día, de sulfato de estricnina, hasta los 12 años de edad.

Otros evitando las reacciones fatales, por

ellos vistas, como cita Caselli, aconsejan 4-5 milig. por día.

La estricnoterapia está prohibida en el crup.

Giraud, y otros, aconsejan dar anatoxina, desde 0,5 a 2 cc. cada 4 días, durante 3 semanas, comenzando al final de la seroterapia. Algunos lo niegan.

Para los trastornos vasomotores, Togasaki aconseja 0,25 a 1 cc. de pitresina, endovenosa o subcutánea. Puede indicarse pituincina.

Además dar suero - clorurado, para combatir la hipocloremia e hiponatremia descriptos; Insulina, etc. Transfusiones sanguineas.

Tener muy en cuenta la aparición vértigos, cloropsia, hiperacusia; hiperreflexia, crisis tetánica forme ,etc.

Medicamentos prohibidos: gargarismos y tópicos. En el caso de ser necesarios los antisépticos, hacer lavajes.-

Síndrome de Grenet y Mezard

Historia:

Antiguamente llamada difteria maligna tardía con parálisis secundarias, que aparece a las 7 u 8 semanas de convalecencia; de pronóstico sombrío y grave, fué denominada por H. Grenet, y su discípulo S. Mezard, médicos del pabellón de difteria del Hospital Bretonneau de París, en el año 1933, como Síndrome Maligno tardío de la difteria, hoy conocido por Síndrome de Grenet y Mezard. También se lo denominó síndrome de la cincuentena o síndrome de los 50 días, que fué bajo cuyo título lo describieron los autores por primera vez.

Comienzo:

Este síndrome aparece en la convalecencia de la difteria.

Ya había sido establecido el peligro de la cincuentena, pues hasta los 52 días de convalecencia, puede haber peligro de muerte brusca. Puede ocurrir, también a los 47 o 48 días, pero nunca más allá de los 52, según los autores - Pero como ningún proceso biológico puede ser matemático se citan excepciones: Giraud, Prévansal y Lombroso

citan un caso de muerte a los 54 días; otro autor a los 60; Capelli y Moroni a los 62 y 75 días.

Etiología:

Aparecen en la convalecencia de la difteria maligna casi siempre, siendo por lo tanto un síndrome tóxico, provocado por un nuevo ataque de intoxicación diftérica, sin infección diftérica. También se han citado casos en la angina submaligna, en difterias comunes, en anginas sin pseudo-membranas y en la-ringitis diftéricas.

Patogenia:

Fué el tema central del X Congreso de Pediatría de lengua francesa, realizado en París, en el año 1938. Así mismo no se llegó a algo concreto.

Debe tenerse en cuenta, además de la virulencia especial del bacilo, las asociaciones con otros gérmenes, al terreno con poca resistencia, al mayor o menor tiempo pasado entre la angina y la aplicación del suero, llamado tiempos perdidos.

Ramón y Berard, estudiando la relación entre el germen y el tenor de anti-toxina circulante llegaron a esta conclusión: los enfermos

con gérmenes muy patógenos y toxígenos, hacen parálisis graves sin accidentes tardíos. Más que la anti-toxina circulante interesa más la toxina que se ha fijado en los distintos órganos. Más que la malignidad del germen interesa la precocidad de la seroterapia.

Giraud y Ho-Ta-Kham, de Marsella, toman este hecho por fenómenos anafiláctico, que se manifiesta a nivel del neumogástrico, donde la toxina actuaría como sensibilizatriz.

Otros autores (Zatti) hablan de meiorragia generalizada: cardíaca, supra-renal, nerviosa y neurovegetativas.

Grenet y Mezard dicen que "es un síndrome tóxico, que toca al organismo entero pero que sin duda afecta más el corazón, a veces al riñón y casi siempre al Sistema Nervioso". Las hemorragias supra-renales dicen ser inconstantes. "Las lesiones renales, dicen, son algo diferentes de las de la angina maligna y del síndrome de Marfán; son más intersticiales y menos estrictamente epiteliales, afectando principalmente al glomérulo".

También se cree que se debe a la desintegración tardía de la toxina diftérica, que sabemos se fija con predilección en el sistema nervioso, a

nivel de los lipoides fosforados, incluyendo la fijación en el sistema neurovegetativo y resto de las vísceras.

En cuanto a la vía de propagación de la toxina, se hacía por las vainas linfáticas o por las fibras nerviosas. Más cierta la segunda, y se basa esto en que más próximas al foco, son más notables las lesiones, y cuanto más distantes, más tiempo necesitan. Sería un "tiempo de incubación", como en la rabia, el tétano, etc.

Anatomía Patológica:

Varias son las lesiones. En especial las parálisis a veces mortales.

En 1862, Charcot y Vulpian estudiando filetes de nervio palatino de mujer muerta por difteria, vieron que estaban formado por tubos, enteramente vacíos o huecos de mielina o de materia medular. De tanto en tanto, se marcaban sobre el neurilema, cuerpos granulados, que algunos eran elípticos como nódulos.

Había tubos nerviosos de dos órdenes: en unos la materia medular estaba intacta; en los otros se había vuelto granulosa.

Lepine, después venía a demostrar lo mismo.

Bühl, en 1867, en un caso de difteria rápidamente mortal, encontró las raíces anteriores y posteriores, los nervios raquídeos y los ganglios espirales aumentados de volúmen, amarillentos y con sufusiones hemorrágicas.

En 1872, Oertel señaló hemorragias capilares en la cavidad aracnoidea.

Lionville, en 1872, constató alteraciones de los nervios periféricos,

La lesión es sobre todo pronunciada sobre los nervios lumbares, menor en las raíces cervicales superiores y menor aún en los dorsales.

El tejido conjuntivo intertubular al microscopio, contenía cuerpos nucleares, similares a los de las falsas membranas.

Dejerine, en 1878, habló de neuritis parenquimatosa.

La mielina es segmentada, los nódulos de la vaina de Schman multiplicados. El cilindro-eje ha desaparecido total o casi totalmente.

En la médula espinal, la sustancia blanca está intacta; en las raíces anteriores hay menor número de células .

Gaucher, en 1881, estableció análogas lesiones , y además sentó:

- 1°. En las parálisis diftéricas no hay lesión muscular.
- 2°. Las lesiones del S. Nervioso son constantes.
- 3°. Son preferentemente atacadas las raíces anteriores.

También se observan lesiones de folio-encefalitis, con o sin hemorragias. Tumefacción celular vacuolar cito plasmática, picnosis, estado pulverulento de los gránulos de Nissl; disminución del número de prolongaciones; infiltrado linfocitario peri-vasculares. Vaso dilatación; edema; sufusiones hemorrágicas de los centros cerebrales.

En los nervios: neuritis segmentaria periaxil.

En los músculos: lesiones muy leves o muy pocas veces, mio-sitis degenerativas.

También hay lesiones, propia de las coreas, encefalitis, trombosis y embolia arteriales.

El L. C.R. en las formas con Parálisis generalizadas, es anormal en el 90 %.

Presenta:

albúmina aumentada: 1,20 g. por mil
glucosa aumentada: 1,38 g. por mil
4-5 dentro por mm³ (linfocitos).
R. de las globulinas: aumentada

Esto indica reacción meníngea.-

Síntomas:

Es al final de la convalecencia cuando el enfermo parece curado cuando aparecen nuevamente el síndrome toxémico, acompañado de las parálisis, lo cual sería una "reprise"-del proceso. En estas condiciones se observan síntomas de alarma, que pueden haberse esbozado o no.

Síntomas de orden general:

Reaparecen todos los síntomas tóxicos conocidos: palidez, astenia, sin fiebre o 38° o 38°,5, seguida de otras manifestaciones. Veamos:

Cardio-vasculares: Las lesiones del corazón han un 20 % de muertes. Se nota inestabilidad cardíaca; ritmo de galope; arritmias; bradicardia o taquicardia; Soño Sistólico - tonos apagados; hipotensión arterial; disnea inconstante . Aumento del area cardíaca. Puede haber un esbozo del S. de Marfán o su desarrollo completo.

El E.C.G. según Arana y Kreutger, que lo han estudiado muy bien, da: arritmia, sin bloqueo, y a veces es normal. Otras veces, se nota aplanamiento e ingersión de onda T en I y II derivación.

Atipia del complejo Q.R. S y a veces disosiación aurículo-ventricular.

Respiratorios: Disnea "Sine materia"; tos; expectoración; cianosis y a veces procesos bronco-neumónicos.

Digestivos: Anorexia - dolor abdominal ; vómitos (de mal pronóstico), hepato-megalia dolorosa, por la misma causa citada; constipación.

Riñón: Oliguria; albuminuria inconstante: 10-12 g. por mil - cilindros granulosos: hematuria.

Los signos de convulsiones delirio y agitación siempre se hacen frecuentes.

Según Chaliier, cuando la urea en sangre pasa de 1,5 o/oo, se está en presencia de un cuadro de pronóstico casi mortal.

Puede haber también hemiplejías por embolias o encefalitis; psicosis, etc.

En cuanto a las parálisis:

Aparecen de los 12 a los 50 días de la convalecencia son de tipo extenso-progresivas. A veces son solo paresias, hay dolores, arreflexia etc.

Son invasoras, Las más corrientes es la veloflejía que ocurre en un 60% de los casos. Luego se sigue generalizando: músculos de la acomodación; de los miembros inferiores; superiores; del abdo-

men, tronco, nuca, dando al enfermo el aspecto de un muñeco de trapo.

Si son invadidos los músculos respiratorios: laringe, faringe, tráquea y bronquios, se produce asfixia lenta y progresivamente mortal.

La diferencia de estas parálisis a la de tipo Landry, es que esta es simétrica, de curso ascendente y metaméricamente progresiva. Es por lo tanto sistematizada, todo lo contrario de la diftérica.

Las parálisis (I Localizadas)
pueden ser: (II Generalizadas: (latente
((por suma de los (Fueden (sensitivo-
anteriores) (ser: (notriz.
((seudo-tabé
(tica.

I: Localizadas

Babonneix habla de la importancia de la topografía de la infección y las parálisis localizadas.

Parálisis del Velo del Paladar (Velopalatina- Veloplejía).

Es lenta, progresiva, más precoz y más común (60%). Casi siempre. Uni o bilateral, pero más frecuente del lado que hubo la angina. La úvula también desviada.

Arreflexia y palidez de la mucosa. El velo pende flácido, de un lado o de los dos, que se desplaza en la dirección de la corriente aérea, cuando ocluye los orificios de las fosas nasales.

La fonación está alterada. Hay voz nasal, pues pasa la corriente de aire por las fosas nasales. Resulta casi imposible pronunciar las letras a - e - o y la b y p. Hay rinolalia.

La deglución: Hay disminución o supresión del reflejo faringeo, que junto a la parálisis del constrictor de la faringe y aríteno-epiglótico, trae consiguiente reflujo nasal de los líquidos. Esta alteración comienza como disfagia por lo sólido, luego por lo semi-sólido. Finalmente para los líquidos. Se lo puede provocar fácilmente.

Los líquidos fríos regluyen menos que los calientes, por provocar mayor reflejo. Las partículas sólidas pueden provocar tos espasmódica. Al deglutir, el paciente lleva la cabeza hacia atrás, como ciertas aves. En el caso que no pueda alimentarse, debe acudirse a la sonda.

También se hace muy difícil: soplar, silvar, fumar y succionar.

II. Generalizadas:

Esta parálisis, puede curar y detenerse o

seguir con las otras localizaciones; se tienen así las formas extenso-progresivas.

Músculos oculares:

Los extrínsecos, de preferencia el R.E. del ojo, con estrabismo convergente por persistencia de los antagonistas. Hay diplopía - Con menor frecuencia hay parálisis del M.O.C; apareciendo así: ptosis palpebral, diplopía y estrabismo divergente.

Los intrínsecos: el ciliar es el primero en afectarse. Hay parálisis de la acomodación, ^Sconvirtiéndose en vez el reflejo fotomotor. Se tiene el Argill - Robertson invertido, como también se ve en el botulismo; encefalitis letárgica, tumores de la base, etc.

Hay difícil visión cercana, y lectura, pues hay hipermetropía. Además hay ambliopía.

En miembros inferiores: Puede haber una forma de praplejía latente, con abolición del reflejo patelar y aquiliano.

Si progresa, se tiene la forma ~~sensitivo-motriz~~

Los trastornos motores son: hipotonía, manifestados por la mayor amplitud de los movimientos pasivos. La fuerza muscular está disminuida, preferente en la parte distal, y en los extensores. Disminución del volumen de las masas musculares. Hipo-exci

tabilidad farádica y galvánica, y en algunos casos reacción de degeneración. Los trayectos nerviosos son dolorosos.

Los trastornos sensitivos: la sensibilidad, superficial, está disminuida o abolida, predominando en la extremidad distal de los miembros. La sensibilidad profunda tiene pocas alteraciones. Puede haber signos de Romberg en algunos casos.

La marcha es de tipo stepage. Si las lesiones continúan, se tiene la forma pseudo-tabética, llamada también neuro o nervo- tabes.

En los nervios periféricos hay síntomas de polineuritis, que explicarían la forma pseudo-tabéticas.

Comienzan con parestesias, sensación de ~~formigues~~ adormecimientos; calor o frío; dolores fugaces, pinchazos, hipotonía muscular; dolores musculares, hipo-reflexia, que puede ser arreflexia, sensación de pesadez, dando al fin monoplejía, paraplejías o hemiplejía.

Las parálisis faringo-traquio-brónquica, según Steinberg, Capelli y Moroni, "son progresivas, tomando sobre todo los músculos respiratorios"

Disfagia progresiva hasta no poder comer;

tos espasmódica, hasta que es abolido el reflejo tusígeno, y se paralizan los músculos bronquiales, no pueden espectorar, van a la asfixia, lenta y progresiva. Se hace finalmente bronconeumonía por aspiración y por esto o por un síncope mueren.

Las parálisis localizadas, duran de 5 a 6 semanas; las extensivas, de 5 a 7 meses, siendo frecuente las recaídas, sobre todo por abandono del tratamiento (reposo en cama) o por enfermedad intercurrente: sarampión, escarlatina.

Cabe destacar que no hay paralelismo entre los síntomas de intoxicación general y las parálisis. A veces hay predominio de una u otra manifestación, otras veces se alternan. Entre nosotros, Steinberg, Capelli, Moroni y Maggi, aceptan en vez el paralelismo citado.

Diagnóstico:

Al lado de las formas típicas de este síndrome, están las formas atípicas, más difíciles de diagnosticar. No son necesarios todos los síntomas, pues bastan la palidez, un vómito, descenso de la tensión arterial, a eso de 35 a 45 días de convalecencia para que estemos ante un síndrome de Grenet y Mezard. Esas formas atípicas, también son denominadas frus-

tras. Pasados los 52 días, ya no hay más peligros.

Cuando se tiene un cuadro de polineuritis, el diagnóstico es el mismo que se hace en las polineuritis de las intoxicaciones.

Evolución:

La muerte puede sobrevenir ya por síncope cardíaco o por asfixia lenta. En los casos no mortales, los síntomas del Síndrome retroceden muy lentamente. Los fenómenos generales, producen la muerte en un 12 %.

Si bien hay formas frustradas, citadas por Grenet y Mezard, nunca se está exento de un síncope fatal.

La muerte puede sobrevenir en forma lenta o rápida:

En la primera: por inanición, por imposibilidad de alimentar al enfermo que debe acudir a la sonda, o por caquexia progresiva provocada por la misma toxina diftérica. También, la muerte puede ser por asfixia provocado por parálisis diafragmática, o por parálisis laringo-traquea-brónquica, (de los músculos de Reissezen) que Ho-Ta-Kham la encontró 13 veces en 19 casos. También puede sobrevenir una afección bronco-pulmonar intercurrente.

En la segunda; o muerte rápida, se produce por parálisis faríngea, por caída brusca del bolo alimenticio en las vías respiratorias. O por síncope cardíaco.

Es de notar, que los que curan, al final lo hacen con restitutio ad integrum de sus lesiones.

Pronóstico:

No es tan severo como en los otros síndromes.

La mortalidad es de 10-20%. Si hay curación hay una exacerbación pré-crítica, y a los 4 ó 5 días, el enfermo que estaba tan grave, mejora.

Profilaxis:

La precocidad del tratamiento sero-terápico es necesaria para que haya cuanto antes, anti-toxina diftérica en altas dosis, y no se produzcan las complicaciones secundarias.

Tratamiento:

Como siempre: higiénico, dietético y medicamentoso.

- Reposo absoluto. Puede estar después semisentado el enfermo.

- Alimentación, suficiente, atóxica, si es necesaria por sonda.

- En cuanto a los medicamentos.

- Debe hacerse suero ?

Si no se ha hecho: Sí. Si se le ha dado ya, y en dosis suficientes, debe darse más? Es un punto de muchas discusiones, este.

Marfán, Comby, Morquis y Lereboullet, dicen que sí Renault, Debré, Lesne y Grenet, dicen que no, pues niegan su eficacia, lo hacen en los que no han recibido suero específico y tienen reacción de Schik positiva.

Leunda: de Montevideo, dice que en el tratamiento de las parálisis debe hacerse suero, aunque no se haya hecho o se haya hecho y poco. Lo mismo con enfermos con Schik positiva, o en los que no tienen alto dosaje de unidades anti-tóxicas en el suero sanguíneo.

En cambio, los de Schik negativo, no pueden servir de guía para decidir el tratamiento específico, dice Leunda.

Ramón, Debré y Uhry, dicen que ni las anti-toxinas provenientes del suero inyectado y aún presentes en la circulación, cuando aparecen los accidentes paralíticos, ni las anti-tóxicas

inyectados después de estos accidentes, no tienen ninguna influencia sobre los mismos.

La sero ana-toxino-terapia diftérica preconizada por Ramón para hacer suceder la inmunidad pasiva (suero) de la activa (anatoxina), parece que tiene acción favorable; y más, parece que disminuyen los accidentes secundarios y tardíos.

Se hace anatoxina así: al ingreso 1 cc, que se repite 5 o 6 veces, con intervalos de 3 días cada inyección. Parece tener efectos útiles.

Estricnoterapia:

Tratamiento preconizado desde 1934, por Paiseau, Braillón, Vaille y Janette Walen. Se indican 0,5 a 3 miligramos por día, según la edad, otros preconizan altas dosis.

Sabelli y Rodríguez Gaete entre nosotros, aconsejan 0,5 a 2 miligramos por kilo de peso, fraccionado en el día. Otros aconsejan 2-6 miligramos, según la edad, el peso, cada 2 ó 3 horas, según la gravedad, para seguir así, 55 días o más, si es necesario.-

Otros autores dicen que no previenen los accidentes, pero sí los trata. Aconsejan dar, los amantes de altas dosis, de 4-6 miligr. cada 3 hs.

Según Ho-Ta-Kham, el sulfato de estriquina debe emplearse por ser un antídoto de la toxina diftérica; por ejercer acción tónica general, y afinidad especial por el Sistema Nervioso.

En cuanto a la supra-renal: usada como en toda angina maligna. Lereboullet ha hecho muchos estudios al respecto: usa extracto córtico, supra-renal, por vía inyectable u oral. En su defecto, adrenalina sub-cutánea 0,25 a 1 miligramo. Otros aconsejan compuestos totales de esta glándula.

Vitaminas: B y C. altas dosis. Según Giraud, aumentan la actividad de la medicación supra renal.

Tónicos cardíacos: Aceite alcanforado; cafeína; coramina, esparteina, tintura de estrofanoto, indicado según las alteraciones cardíacas. Para algunos autores, debe excluirse la digital y sus derivados.

- Hidratación, mediante sueros glucosado isotónico, sub-cutáneo o hipertónico, endovenoso, que asegura mayor glucógeno hepático y miocárdico, siempre en déficit en estos casos.

- Insulina: está indicado diariamente.

Venoclisis , de solución glucosada y clorurada, con alcanfor, según esta fórmula:

Glucosa 25 g.

Alcanfor 0,50 g.

Cloruro de Sodio 4,5 g.

Agua destilada 1000 g. ~~para~~ 24 hs.

a repetir 2 o 3 días si es necesario.

Kinesioterapia, con lanolina, en parte interna de los miembros.

Las secuelas paralíticas ~~tratarlas~~ con vasoterapia y electro-terapia.

Y completar el tratamiento sintomático que sea necesario.

- - - -

Historias Clínicas del Síndrome de Marfán

1er. Caso.-

Inés B .-

Dco. Difteria Sub-maligna
bilateral.

3 años argentina.

Ingreso = Noviembre 5 de 1940.-

Ant. Hereditarios= Padres dicen ser sanos. Son tres hermanos. Los restantes son sanos.

Ant. Personales = nacida a término de parto normal
Locuela, deambulación y dentición en épocas normales.

Enf. actual: comienza hace 4 días con decaimiento,
inapetencia y cefalea. Ayer recién se queja de dolor
de garganta. Tenía fiebre. Se indica su internación.

Estado actual: Enferma con gran agitación.

Boca: lengua fuertemente saburral. Exudado que abar
ca completamente ambas amígdalas, abarcando también
los pilares anteriores. Hay gran adenopatía bilate-
ral sub-maxilar. Hay también alitosis.

Aparato respiratorio: nada de particular

Aparato circulatorio: pulso rápido de buena tensión.

Tonos normales.

Día 6:

Análisis de exudado amigdalino da: escasos
bacilos de Loëffler.

Día 8:

El exudado ha desaparecido, conservándose igual el estado general.

Aparato circulatorio: Extrasístoles aislados - Tonos apagados.

Día 9:

A las 10 hs. comienza a adquirir color lívido. Se constata a la auscultación cardíaca bradicardia (40 por minuto), y extrasístoles aislados y en salvas.

Día 10:

Estado general malo. Facies lívida. La bradicardia ha mejorado (60 por minuto). Se constatan extrasístoles. A la tarde aparece taquicardia moderada.

Día 11:

Fallece a las 22 hs. con el mismo cuadro.

Tratamiento:

Ingresa con 30 .000 U. de suero antidiftérico. Se le hacen 80.000 U. más.

Adrenalina -

Aceite alcanforado -

Previtán -

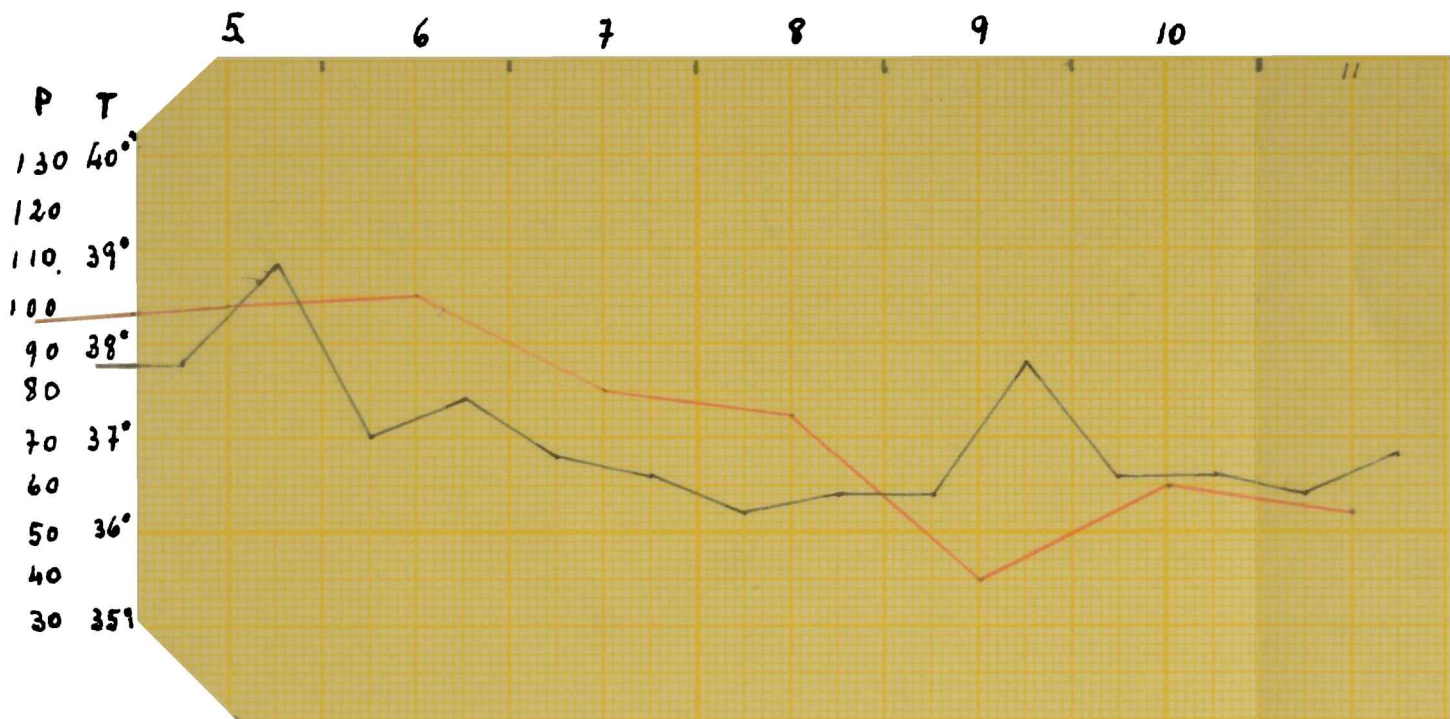
Sulfamidas 0,50 g. cada 3 hs.

Cafeina -

Suero glucosado hipertónico

Estricnina: 0,002 g. tres veces por día.-

- - -



2do. Caso.-

Omar B.

Dco. Difteria Sub-maligna
bilateral

5 años - argentina

Ingreso: marzo 5 de 1941.

Antecedentes Hereditarios: Pulso sano; madre enferma (hepática). Cuatro hijos más , sanos.

Antecedentes Personales: nacida a término. Parto normal - Deambulacion, dentición y locuelas, en épocas normales - Niega otras enfermedades.

Enf. actual: Ayer a la mañana notan al enfermito con astenia, anorexia, ligero dolor de garganta, tumefacción a ambos lados del cuello, a la altura del ángulo maxilar; temperatura poco elevada que no pueden precisar. Es traído para su internación,

Estado actual:

Facies de intoxicación; aliento fétido; gran decaimiento e inapetencia absoluta. Se niega a tomar líquidos.

Boca : labios secos; lengua saburral- Exudado pseudo-membranoso que cubre la amígdala izquierda totalmente, invadiendo pilar anterior y abarcando una pequeña parte de paladar blando - Amígdala derecha también con un exudado que lo cubre totalmente.

Adenopatía sub-maxilar.

Aparato respiratorio: sin particularidades

Aparato circulatorio: Pulso rápido, 92 por minuto.

Buena tensión arterial, Tonos normales.

Día 6:

Análisis de exudado amigdalino: Positivo para bacilos de Loëffler.

Día 8:

Continúa con las facies de intoxicación - hoy ha tenido vómitos. Las plaquetas han disminuido casi en su totalidad.

Ap. circulatorio: Pulso hipotenso, aún taquicárdico (110) T.A: Mx: 6,5 - Mn. 4,5 - Tonos cardíacos ligeramente algodonados.

Día 10:

Mal estado general - Vomita todo cuanto toma. Se queja de dolor precordial. Pulso hipotenso. T.A: Mx. 4,5 - mn: 2,5.

E.C.G.- Ritmo regular y sinusal \Rightarrow Frecuencia 115 por minuto.

P.R = 0,12

Q.R.S. = 0,07 manchado y mellado

Onda Q = profunda en D₁

Segmento S.T = desnivel positivo en D₁ y negativo en D₃.

Onda T: positivo

Q T: 0,30 - Normal para esa función hasta 0,31

Eje eléctrico: - 14, desviado a la izquierda.

Diagnóstico del E.C.G = Taquicardia sinusal

Signos de padecimiento
miocárdico.-

Tratamiento =

Suero anti-diftérico: 130.000 U. en varias
dosis .

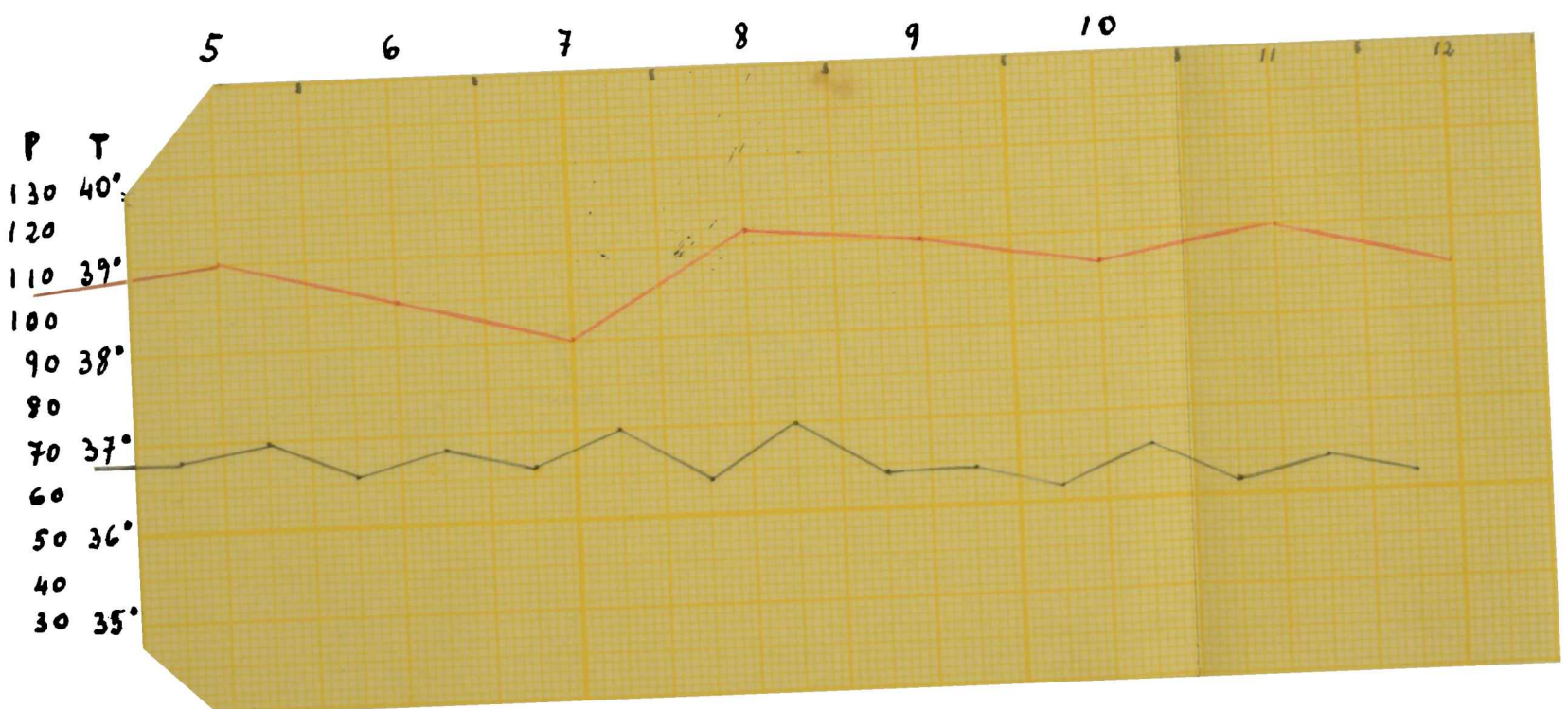
Adrenalina

Aceite alcanforado

Estricnina

Previtan

- - - -



Aparat. respiratorio: sin particularidades.

Aparat. circulatorio: Pulso rápido 115 por minuto, tenso. T.A.: Mx: 9 - Mn.6 - Tonos normales.

Abdomen: hígado y bazo no se palpan

Día 7:

Análisis de exudado amigdalino, positivo para bacilo de Loëffler.

Día 9:

Las placas han disminuido pero aún hay en el lado derecho. La adenopatía sub-maxilar y cervical, también ha disminuido. Labios secos.

Ap. Circulatorio: Pulso ligeramente hipotenso y taquicardico. T.A: Mx: 7,5 - Mn. 4 - Tonos cardíacos algodonados.

Día 10:

Continúa con el mismo estado de decaimiento.

Día 12:

Ayer comienza con vómitos que se repiten con cierta frecuencia. Facies terrosa.

Ap. circulatorio: Pulso hipotenso - T.A: Mx. 6,5- Mn: 3,5 - Tonos ligeramente apagados.

Día 14:

Continúa con el mismo estado de intoxicación. Los vómitos se repiten con más frecuencia.

Ap. circulatorio: Pulso completamente hipotense.

T.A.: Mx: 4,5, Mn.: 2,5 - Tonos alejados.

Día 17:

Niño quejumbroso - gran decaimiento y facies terrosa. Extremidades frías - Marcada hipotensión bradicardia (60 por minuto). Tonos apagados. Recrudescen los vómitos. El enfermo fallece.

Tratamiento:

Suero anti-diftérico: 135.000 U. en varias dosis.

Adrenalina

Aceite alcanforado

Estricnina

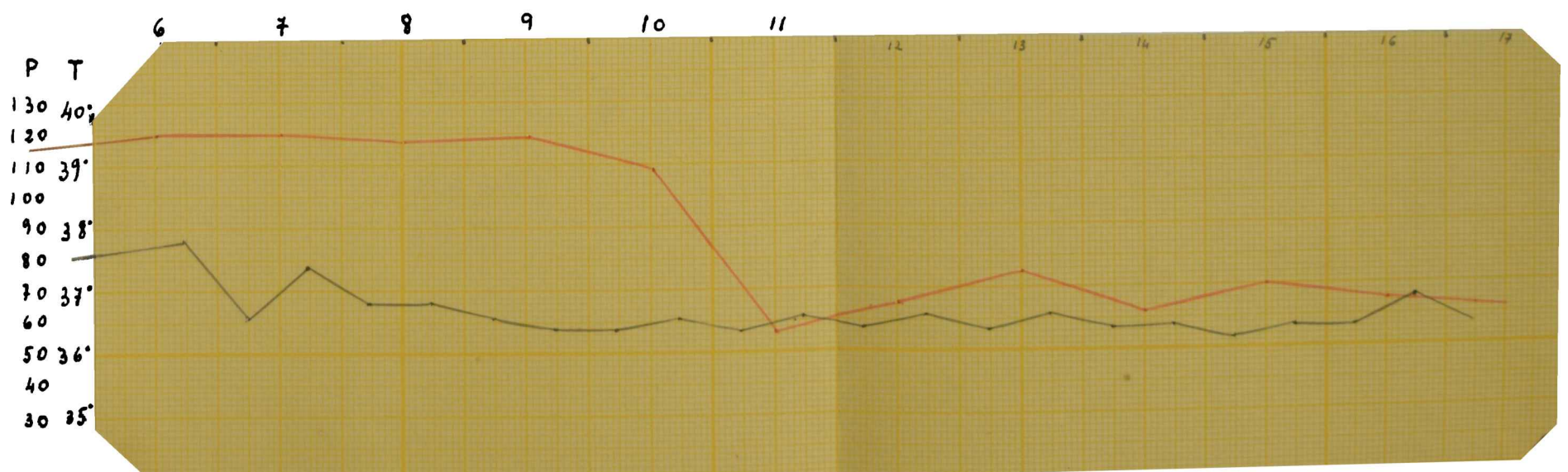
Previtán

Extracto hepático

Coramina

Azul de metileno (local)

Vitamina C.-



Historia clínica del Síndrome de Grenet y Mezard

ler. caso

Germán Rafael C.

Dco: Difteria Maligna

47 años - argentino - jornalero

Ingreso: abril 23 de 1942

Ant. hereditarios y familiares: Padre muerto repentinamente a los 73 años de una afección cardíaca; Madre muerta a los 50 años, ignorando la causa.

Tiene 4 hermanos: 2 mujeres y 2 varones sanos: Colaterales sin importancia.

Ant. personales: Sarampión a los 3 años; fiebre urliana a los 20. Curaron sin secuelas. Niega otras enfermedades, incluso venéreas.

Casado con esposa sana, que ha tenido 3 abortos espontáneos. No tiene hijos.

Hábitos: alimentación mixta, sin repugnancia por ningún alimento. Diuresis y catarsis normales.

Enfermedad actual: No fuma .Bebe 1 litro de vino por comida.

El día sábado 18 de abril, a la noche, siente dolor de garganta en lado izquierdo. Tenía disfagia, más acentuada para los alimentos sólidos. Quebrantamiento general y fiebre.

El domingo, siente más intenso el dolor de garganta. Se hace ver por un médico, quien le diagnóstica

inflamación de garganta, indicándole gárgaras y practicándole una incisión por la que salió muy escaso pus y sangre.

El lunes nota que se le hincha el cuello y que el dolor aumenta, lo mismo que la disfagia. El martes y miércoles se acentúa el edema que toma, cuello y parte superior del tórax. Se indica su internación, ingresando al día siguiente, con 38°9 de temperatura y 118 pulsaciones.

Estado actual: Actitud indiferente; decúbito activo. Peso 68 Kg. altura 1,61 m.

Cabeza: mesocéfalo. Facie alterada por el edema que ocupa todo el cuello y parte superior del tórax. Cabellos negros bien distribuidos. Piel de elasticidad normal y untuosa. ganglios: en los grupos ganglionares no pueden investigarse por el edema y el dolor. En el resto, micro-poliadenopatía. ojos: tensión ocular normal; reflejos conservados. Boca: lengua saburral; mucosas húmedas; dientes: mala conservación e higiene . Facies: las dos amígdalas están cubiertas de exudado pseudo-membranoso, como así mismo la úvula, pilares anteriores y base de la lengua; el resto de las fauces se muestra muy edematosos.

Torax: corazón en 5° espacio, línea medio-clavicular.

Se palpa la punta sin dificultad. Percusión del área cardio-aórtica: normal. Auscultación: se ausculta ritmo de tres tiempos, de intensidad disminuida-

Pulso: frecuencia 120 pulsaciones por minuto igual rítmico. T.A: Mx: 12 Mn: 7,5 cm. de Hg.

Aparato respiratorio: Sin particularidades

Abdomen: depresible, indoloro, no se palpa hígado, ni bazo , ni riñón.

S. Nervioso: Sensibilidad y reflejos conservados.

Abril 25:

Con el suero instituido se han desprendido parte de las pseudomembranas; el edema ha disminuido considerablemente. Corazón en el mismo estado.

Pulso 95. Temperatura: 37,5

Abril 29:

El edema del cuello ha desaparecido totalmente. Estado local: las membranas cubren todavía las amígdalas y hay edema en los pilares y úvula. Corazón: igual estado. Pulso 95; Temperatura: 37°4.

Buena diuresis y exoneración intestinal.

Mayo 2:

En las fauces hay muy poco edema y las pseudo-

membranas solo cubren la amígdala derecha. Corazón: igual. Pulso: 80. Temperatura: 36°7.

Mayo 5:

Enfermo muy mejorado. Solo se observa una pequeña pseudo-membrana. Corazón: existe ritmo de tres tiempos. El timbre de los tonos ha mejorado. Pulso: 85. Temperatura: 36°2.

Mayo 27:

Pulso 104 . Temperatura 37°7 . T.A. Mx: 15
Mn: 11. Decúbito indiferente. Psiquis libre. ojos: miosis ligera; reflejos conservados, agudeza visual disminuida en los últimos días. Lengua saburral. Parálisis del velo del paladar y de los músculos faríngeos. Dificultad en deglución de sólidos y líquidos. Vos gangosa.

Cuello: masas musculares dolorosas, en especial el esterno-cléido-mastoideo.

Ap. respiratorio: Espectoración abundante. Respiración ruda.

Ap. cardio-vascular: Ruido de tres tiempos.

Abdomen: depresible, indoloro;

Miembros: gran hipotonía muscular indolora - Hiporreflexia. Trastornos de la deglución por la parálisis.

Mayo 29:

Pulso: 98. Temperatura: 38°4 - Pulmón izquierdo vibraciones vocales disminuidas en la base; menor excursión respiratoria; ligera sub-matitez. Estertores sub-crepitantes, que se modifican con la tos. gran espectoración; respiración ruda.

Ap. circulatorio: Ritmo de tres tiempos.

Continúan los trastornos de la fonación y deglución por parálisis del velo y músculos faríngeos.

Junio 3:

Pulso: 115 - Temperat: 39°1.

Ap. respiratorio: Tos con espectoración abundante. Respiración ruda. Pulmón izq. que excursiona menos en su base; submatitez; estertores sub-crepitantes disminuidos que se modifican con la tos. Las vibraciones vocales se perciben con dificultad a causa de los trastornos de la fonación. Pulmón derecho presenta las mismas características que el izq. pero de menos intensidad.

Ap. circulatorio: Corazón: ritmo de tres tiempos; aparentemente un desdoblamiento del primer tono;

Pulso: dicoto y tenso.

Abdomen: Hepato y esplenomegalia. Cuerda cólica manifiesta.

Reflejos: Conservados.

Ojos: miosis pupilar. Reflejos pupilares conservados.

Junio 5:

Pulso : 110. Temperat. 38°5.

Discreta palidez;

Ap. respiratorio:

Respiración ruda - Tos. Abundante expectoración.

Pulmón izquierdo: Excursiona menos en su base, submatitez, estertores sub-crepitantes diseminados, que se modifican con la tos,

Pulmón derecho: las mismas características que el izq. pero de menor intensidad. Rales crepitantes.

Corazón: Ritmo de tres tiempo, que tiene a desaparecer.

Abdomen: hepato y esplenomegalia.

Reflejos: conservados

Reflejos pupilares: miosis pupilar. Reflejos conservados.

El enfermo continúa con gran intoxicación, no cediendo los síntomas de parálisis del velo, manifiesta en la deglución y fonación. Los líquidos refluyen por la nariz. Empeorando el estado general en los días siguientes, habiendo algunos vómitos. Progresando la parálisis a lo largo de los músculos

bronquiales, sumado a la neumopatía que padece, el enfermo fallece el 11 de Junio, con diagnóstico de Síndrome de Grenet-Mezart.

Análisis:

Orina: (Datos anormales solamente):

Abril 25 - 1942 -

Albúmina: 1,50 g. o/oo	<u>Sedimentos:</u> hematias y
Hemoglobina: contiene	células re-
	nales raros cilindros
	granulosos leucocitos
	granulosos.

- - -

Junio 1º:

Albúmina 1 g. o/oo	<u>Sedimento:</u> Abundantes
	urató de sodio y leuco-
	citos granulosos.

Abril 25:

Exudado faringeo:

Positivo para bacilo de Loëffler

- - - -

Sangre:

Abril 25.-

Urea: 0,32 g. por o/oo

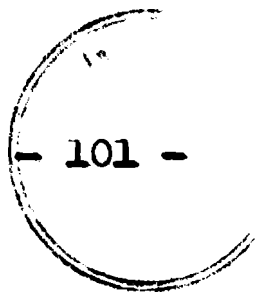
Junio 2:

Urea: 0,50 g. " o/oo

Wassermann: Negativo

Glob. rojos: 4.000.000

Neutrófilos: 72



Glob. blancos 12.500	Acidófilos: 1
Hb3 : 95%	Basófilos: 1
	Linfocitos: 23
	Monocitos: 3

- - - -

Tratamiento realizado:

Suero antidiftérico: altas dosis

Aceite alcanforado

Cilotropina

Lavajes con permanganato de potasio.

Hidratación en suero glucosado y fisiológico: altas dosis.

- Insulina.

Aceite gomenolado

Ventosas

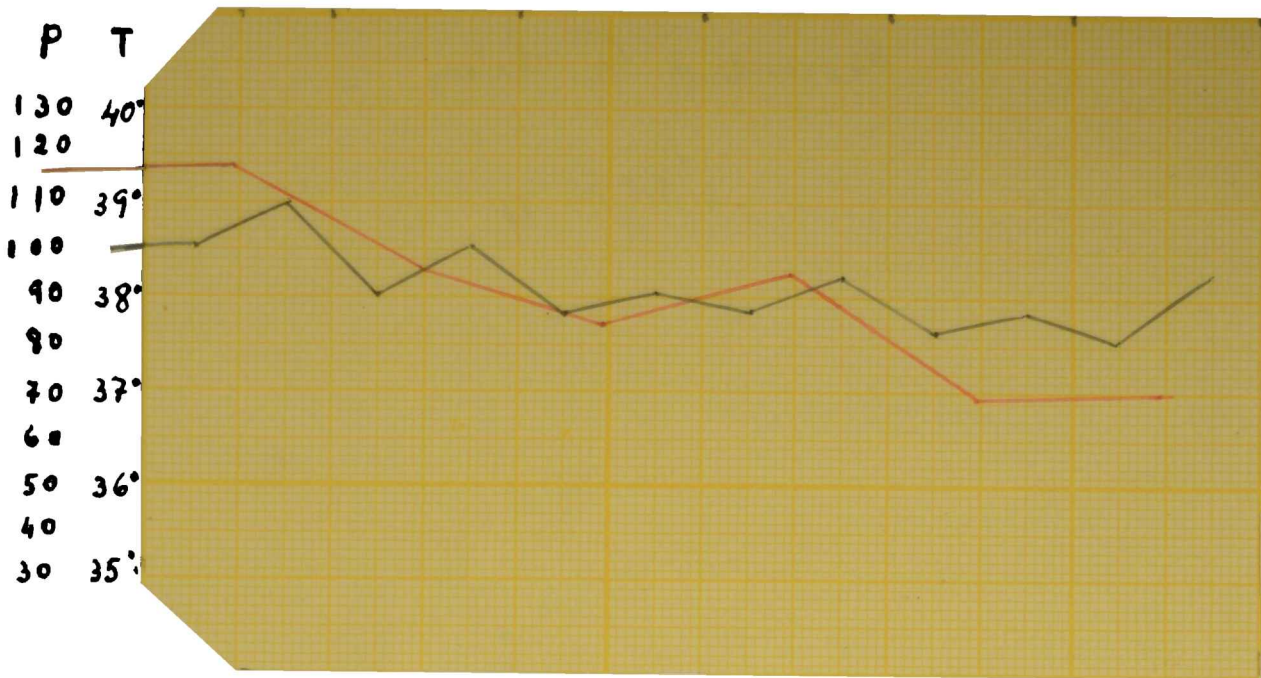
Inhalaciones

Sulfamidas

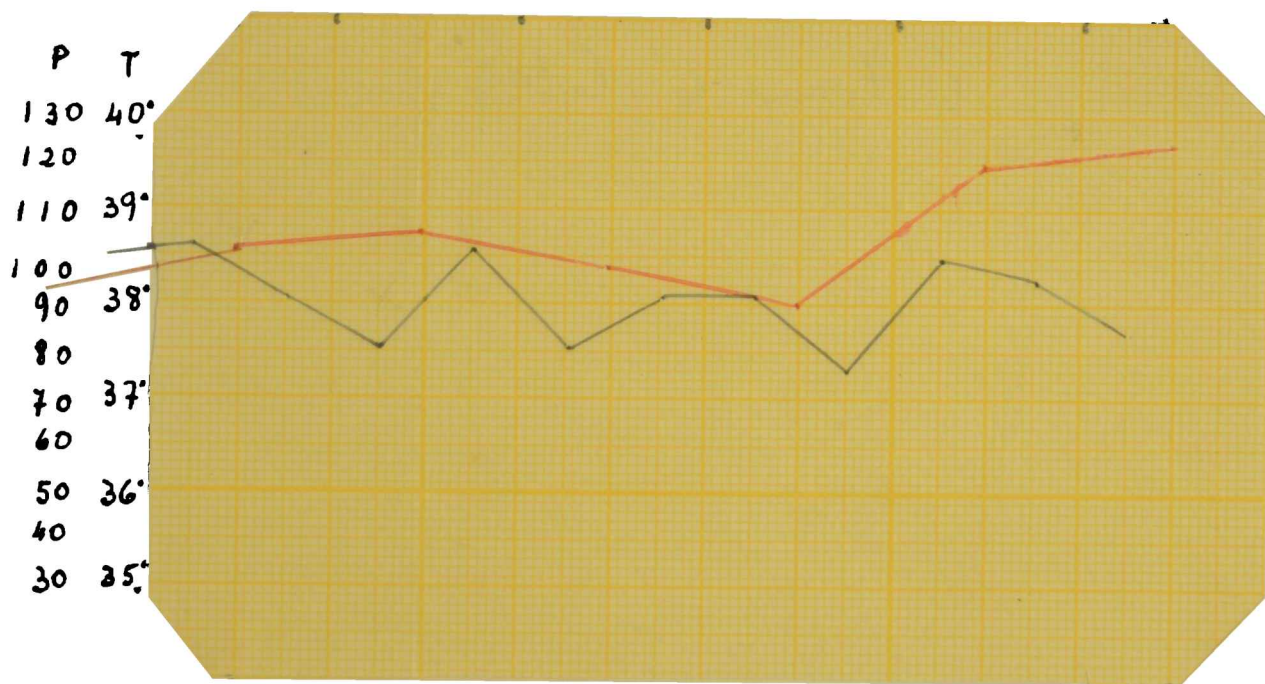
Sulfato de estriquina

Alimentación líquida por sonda.

Primeros 6 días



Ultimos 6 días



Emerico Ronconi

B I B L I O G R A F I A

Barzizza Carlos M.; Manso Soto Alberto.- Microbiología.- Tomo II. pág. 120 y otras.
Buenos Aires. 4º edición.

Kelsch A.- Traité des Maladies Epidémiques. Etio-
logie et Pathogénie des maladies infec-
tieuses. Tomo II - pág. 363. Paris 1905

Delthil.- Traité de la Diphtérie - Paris 1891.-

Bazán F.- Tratamiento de las difterias hipertóxi-
cas. Tesis de Doctorado Bs.As. 1915.-

Fonso Gandolfo Carlos; y Hernán D. González.-

Clínica de las enfermedades infec-
ciosas y su tratamiento. Tomo II -
pag. 165 y otras. 2a. edición. Bs.
Aires - 1939.-

Lereboullet P. et G. Boulanger-Pilet.- Manuel cli-
nique et Thérapeutique de la Diphté-
rie.- Paris 1928.-

González Hernán D.; y Floriani Carlos.- Tratado de
las enfermedades infecciosas. Tomo
II. pág. 43 y otras. Buenos Aires
1945.-

Boulloche P. et Babouneix L.- Diphtérie:

Nouveau Traité de Médecine et de

Thérapeutique. Public en fascicules.

Sous la direction de M.M.

A Gilbert - P. Carnot. Sixieme Tirage -

Fasc. 9. Pag. 114 y otras - Paris 1920.-

Cardini C. y Beretervide J.J.- Terapéutica Clínica

IV° (Primera Parte).

Enfermedades Infecciosas (Primera Parte)

Pag. 184 y otras .Bs.As. 1949.-

Houssay B.M.- Las causas del colapso circulatorio

diftérico (x) folleto (de la Semana

Médica) 1928 - N° 44 - pag. 1160. Bs.As.

1928.-

(x) Comunic.a la Acad. Nac. de Medicina

(18-V-1928).

González Hernán D.; Natín Isaac; Da Rin Cornelia.-

Anales de la Fac.de Ciencias Médicas

de La Plata. Tomo 1. Bs.As. 1937 -

Pag. 215- El medio interno en la dif-

teria.

Otaño Hernández F.- El Corazón en la difteria.

Tesis de doctorado. Bs. As. 1905.-

Bachmann.A.- Revista de Endocrinología - Inmuno-

logía y Quimioterapia. Bs.As. Año XXI-

N° 2. 1938. Pag. 77 y otras.

Afinidad de la toxina diftérica para la

sustancia nerviosa.

Zatti H.- Síndrome de Grenet y Mezard(1)

Revista Médica de La Plata - Año 1945 -
Pag. 222.

(1) Presentado en la Sesión Ordinaria
de marzo de 1945.

Zatti H.- Síndrome de Marfán. Revista Médica de La
Plata. Año 1947 - Tomo 1. Pag. 41.

Inda F.-; Natán I. Da Rin C.- La Semana Médica -
Año 1942 - Pag. 1144. Sobre los Sí-
ndrome Precoz. Secundario y Tardío de la
Difteria.

Depp H. Mahlon y Dimona G. Edmund.- La difteria y el
corazón. Revista de Radiología y Fisio-
terapia - Vol. III- N° 6 - Chicago-
E.U.A. 1940 - Pag. 219.

Maggi Raúl.- El Síndrome maligno tardío de la dif-
teria, o síndrome de Grenet y Mezard.

Invaldi Angel; Borjover de Uriarte María.- Revista
del H. de Niños e Instituto de Puericul-
tura de Rosario. Año 1941 - pag. 137.

El Síndrome tardío de Grenet y Mezard
en la Difteria.-

Lacigaluppo Leonardo.- Accidentes cardíacos de la difte-
ria. Síndrome de Grenet y Mezard. Tesis.
de Doctorado.-

Enrico Lombardi

Son 105 Fojas

~~4 H~~

0 20 DE DICIEMBRE
1950

1950

~~Manuel~~
MANUEL G ROSA
1950

~~J. H.~~
1950