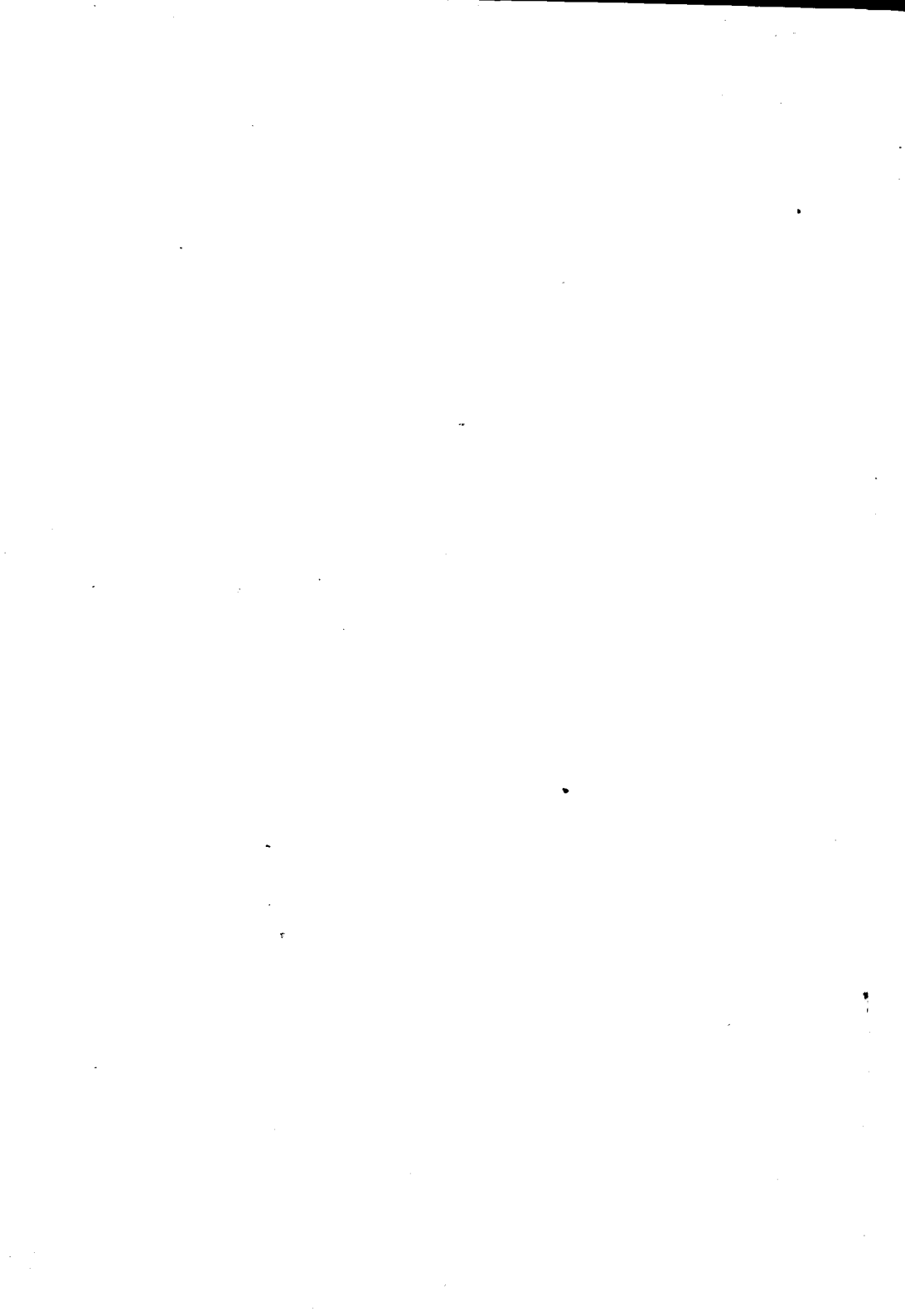




M. B. 25.7

ICTERICIAS HEMOLITICAS PRIMITIVAS

(EL TIPO MINKOWSKI - CHAUFFARD)



UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

Ictericias Hemolíticas PRIMITIVAS

(el tipo MINKONSKI-CHAUFFO)

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN MEDICINA

- POR -

Rodolfo Palazzo

Ex-ayudante de Laboratorio del Hosp. Italiano 1913-14 y 15

Ex-ayudante (suple.) del Laboratorio de la Morgue 1915 - 16 - 17 y 18

Ex-ayudante (por concurso de examen) del Laboratorio de la
Sala XIV del Hosp. Nacional de Clínicas. — 1914.

Ex-practicante, menor y mayor de la Asistencia Pública C. Central) 915-6-7 y 8

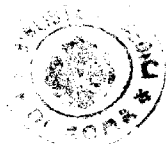
Ex-practicante, menor y mayor del Hosp. Italiano 1915-16-17-18

Trabajo efectuado en el Servicio de Clínica Médica del Hosp. Italiano.

Director: Dr. Francisco L. Grapiolo.

CASA EDITORA
VITULLO OSORIO HNOS.
1677 - Canning - 1677
Unión Telefónica 1029, Palermo
BUENOS AIRES
1918

1918





FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ACADEMIA DE MEDICINA

Presidente

DR. D. DANIEL J. CRANWELL

Vice-Presidente

DR. D. MARCELINO HERRERA VEGAS

Miembros titulares

1. DR D. EUFEMIO UBALLES
2. " " PEDRO N. ARATA
3. " " ROBERTO WERNICKE
4. " " JOSÉ PENNA
5. " " LUIS GÜEMES
6. " " ELISEO CANTÓN
7. " " ANTONIO C. GANDOLFO
8. " " ENRIQUE BAZTERRICA
9. " " DANIEL J. CRANWELL
10. " " HORACIO G. PIÑERO
11. " " JUAN A. BOERI
12. " " ANGEL GALLARDO
13. " " CARLOS MALBRÁN
14. " " M. HERRERA VEGAS
15. " " ÀNGEL M. CENTENO
16. " " FRANCISCO A. SICARDI
17. " " DIÓGENES DECOUD
18. " " DESIDERIO F. DAVEL
19. " " GREGORIO ARAOZ ALFARO
20. " " DOMINGO CABRED
21. " " ABEL AYERZA
22. " " EDUARDO OBEJERO
23. " " JOSÉ A. ESTEVEZ

Secretario General

Vacante

Secretario

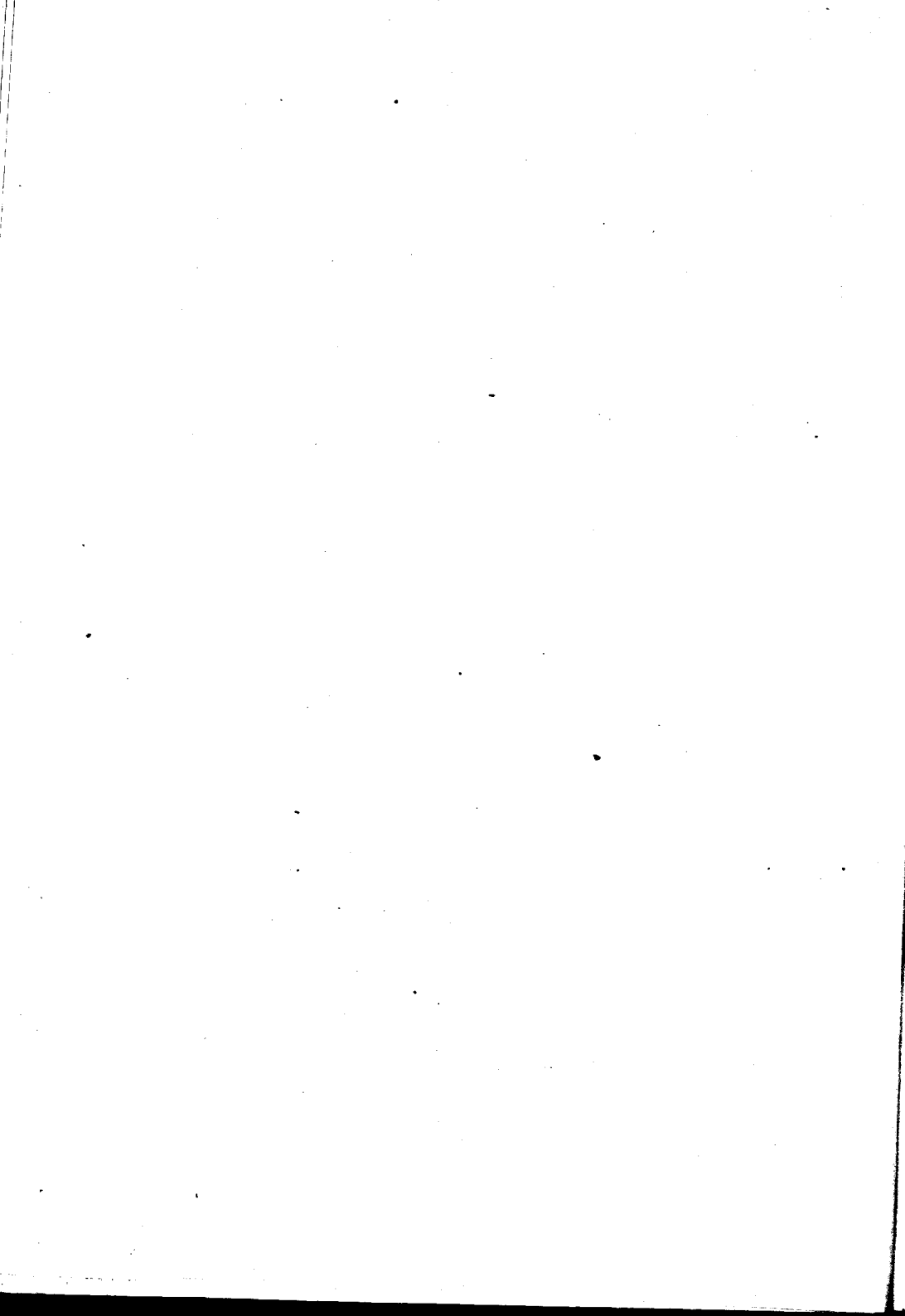
DR. D. ANTONIO C. GANDOLFO



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ACADEMIA DE MEDICINA

Miembros Honorarios

1. DR. D. TELÉMACO SUSINI
2. " " EMILIO R. CONI
3. " " OLHINDO DE MAGALHAES
4. " " FERNANDO WIDAL
5. " " ALOYSIO DE CASTRO
6. " " CARLOS CHAGAS
7. " " MIGUEL DE OLIVEIRA COUTO



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CONSEJO DIRECTIVO

Decano

DR. D. ENRIQUE BAZTERRICA

Vice Decano

DR. D. DOMINGO CABRED

Consejeros

DR. D. ENRIQUE BAZTERRICA
" " ELISEO CANTÓN
" " ANGEL M. CENTENO
" " DOMINGO CABRED
" " MARCIAL V. QUIROGA
" " JOSÉ ARCE
" " EUFEMIO UBALLES (con lic.)
" " DANIEL J. CRANWELL
" " CARLOS MALBRAN
" " JOSÉ F. MOLINARI
" " MIGUEL PUIGGARI
" " ANTONIO C. GANDOLFO (Suplente)
" " FANOR VELARDE
" " MARCELO VIÑAS
" " IGNACIO ALLENDE
" " PASCUAL PALMA

Secretarios

DR. P. CASTRO ESCALADA (Consejo general)
" JUAN A. GABASTOU (Escolar)



ESCUELA DE MEDICINA

Profesore Honorarios

- DR. ROBERTO WERNICKE
" JUVENCIO Z. ARCE
" PEDRO N. ARATA
" FRANCISCO DE VEYGA
" ELISEO CANTON
" JUAN A. BOERI
" FRANCISCO A. SICARDI
" TELÉMACO SUSSINI

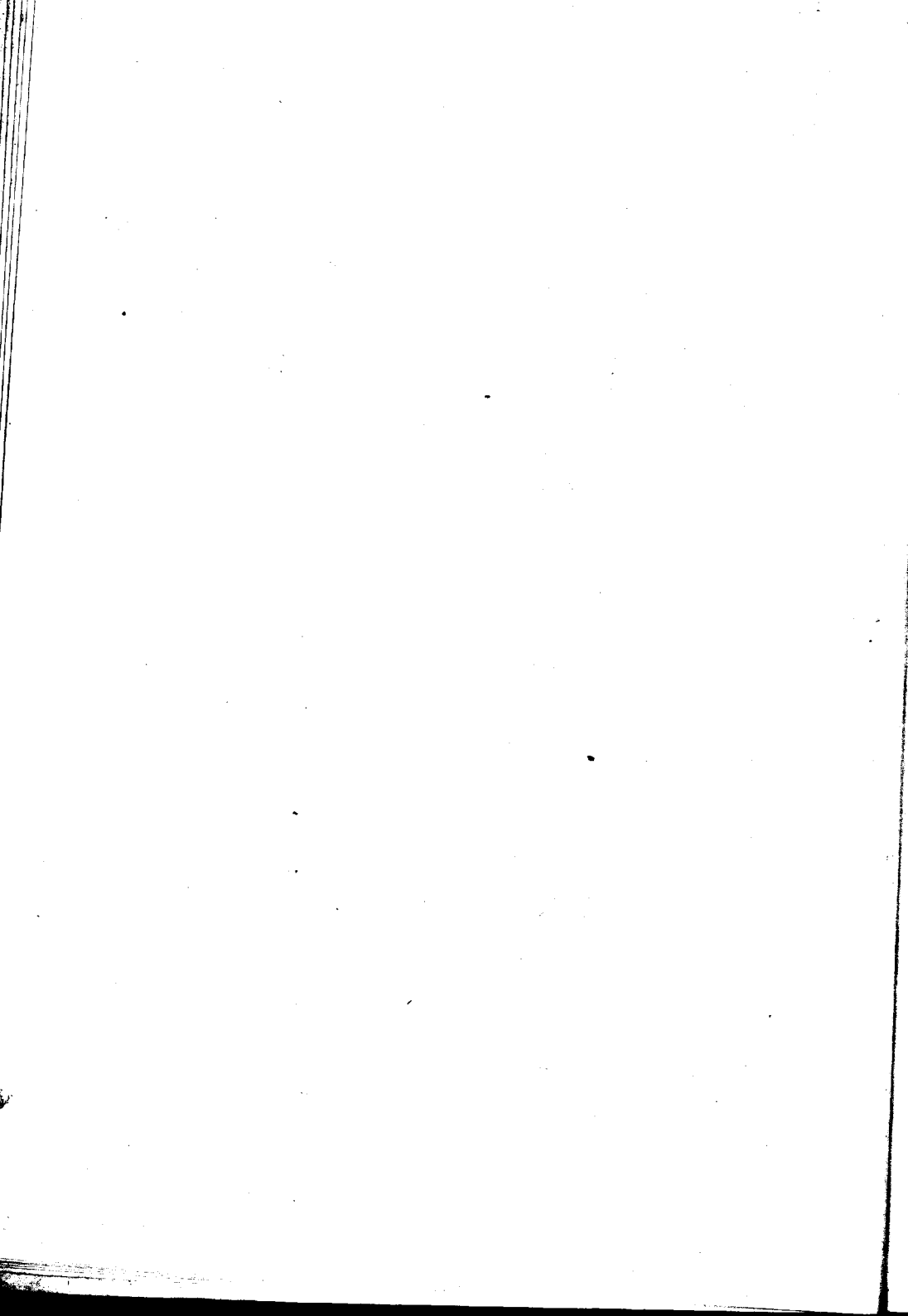


ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas

Catedráticos Titulares

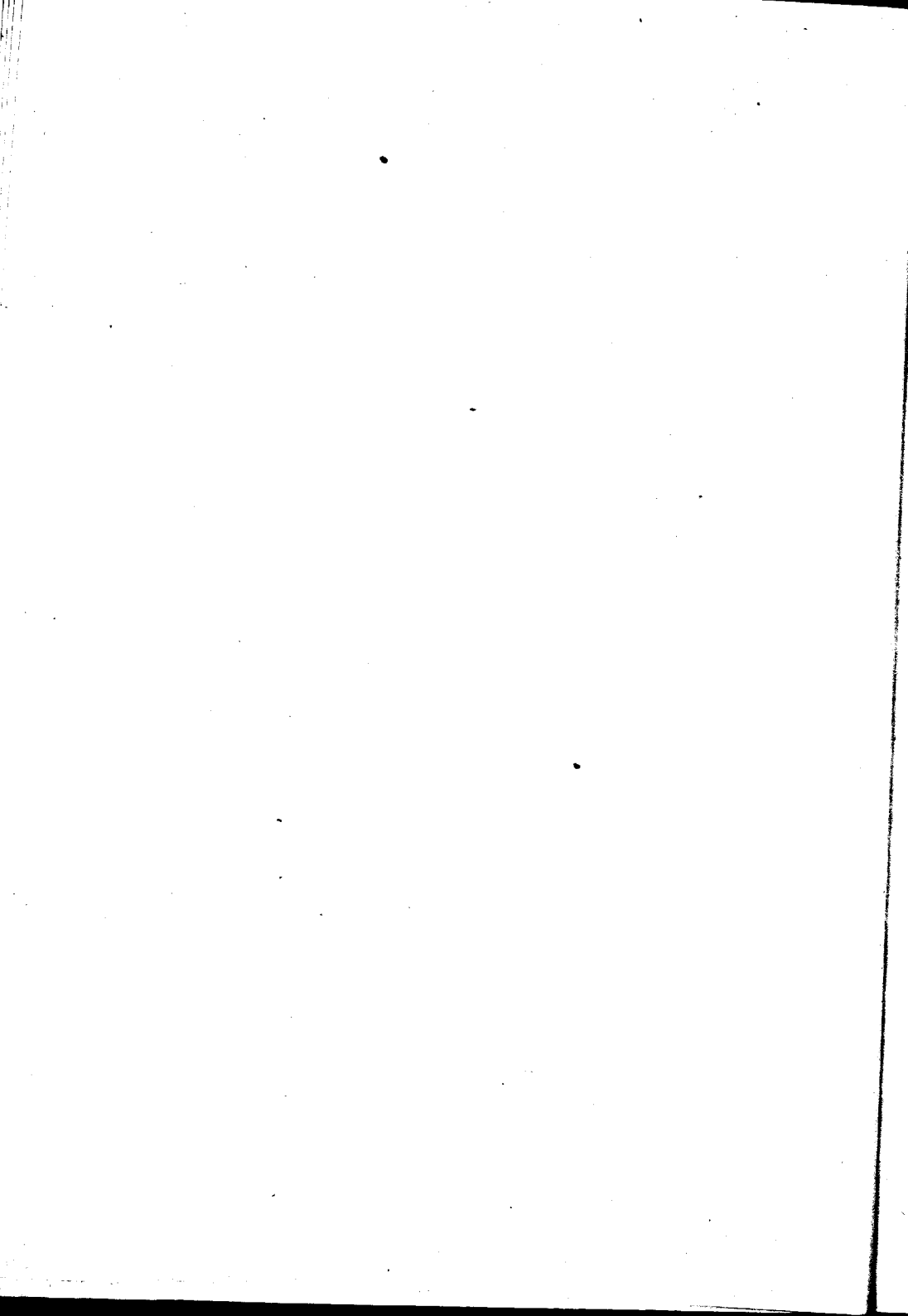
Zoología Médica	Dr. PEDRO LACAVEBA
Botánica Médica	„ LUCIO DURAZONA
Anatomía Descriptiva	„ RICARDO S. GOMEZ
Anatomía Descriptiva	„ RICARDO SARMIENTO LASPIUR
Anatomía Descriptiva	„ JOAQUIN LOPEZ FIGUEROA
Anatomía Descriptiva	„ PEDRO BELOU
Histología	„ RODOLFO DE GAINZA
Física Médica	„ ALFREDO LANARI
Fisiología General y Humana	„ HORACIO G. PIÑERO
Bacteriología	„ CARLOS MALBRAN
Química Médica y Biológica	„ PEDRO J. PANDO
Higiene Pública y Privada	„ RICARDO SCHATZ
Semiología y ejercicios clínicos	„ GREGORIO ARAOZ ALFARO
Anatomía Topográfica	„ DAVID SPERONI
Anatomía Patológica	„ AVELINO GUTIERREZ
Materia Médica y Terapéutica	„ Vacante
Patología Externa	„ JUSTINIANO LEDESMA
Medicina Operatoria	„ DANIEL J. CRANWELL
Clinica Dermato-Sifilográfica	„ LEANDRO VALLE
„ Génito-Urriarias	„ Vacante
Toxicología Experimental	„ PEDRO BENEDIT
Clinica Epidemiológica	„ JUAN B. SEÑORANS
„ Oto-tino-laringológica	„ JOSE PENNA
Patología interna	„ EDUARDO OBEJERO
Clinica Oftalmológica	„ MARCIAL B. QUIROGA
„ Médica	„ ENRIQUE B. DEMARIA
„ Médica	„ LUIS GUEMES
„ Médica	„ LUIS AGOTE
„ Médica	„ IGNACIO ALLENDE
„ Quirúrgica	„ ABEL AYERZA
„ Quirúrgica	„ PASCUAL PALMA
„ Quirúrgica	„ DIOGENES DECOUD
„ Quirúrgica	„ ANTONIO C. GANDOLFO
„ Neurológica	„ MARCELO T. VIÑAS
„ Psiquiátrica	„ JOSE A. ESTEVES
„ Obstétrica	„ DOMINGO CABRED
„ Obstétrica	„ ENRIQUE ZAFATE
„ Pedriática	„ SAMUEL MOLINA
Medicina Legal	„ ANGEL M. CENTENO
Clinica Ginecológica	„ DOMINGO S. AVIA
	„ ENRIQUE BAZZERRICA



ESCUELA DE MEDICINA

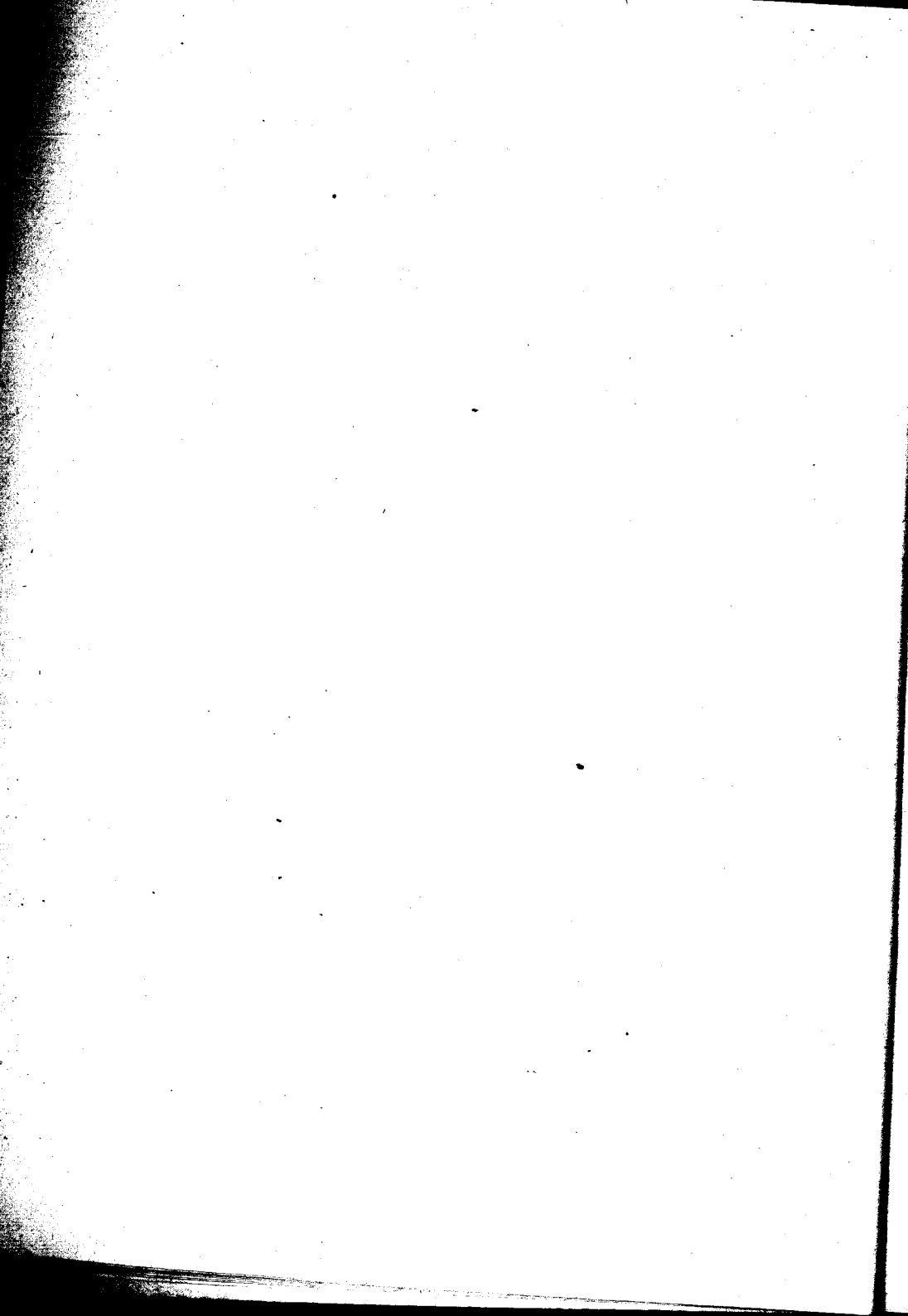
PROFESORES EXTRAORDINARIOS

Asignaturas	Catedráticos extraordinarios
Botánica Médica	Dr. RODOLFO ENRIQUEZ
Zoología Médica	„ DANIEL J. GREENWAY
Histología normal	„ JULIO G. FERNANDEZ
Física Médica	„ JUAN JOSÉ GALIANO
Bacteriología	„ JUAN CARLOS DELFINO
	„ LEOPOLDO URIARTE
	„ ALOYS BACHMANN
Anatomía Patológica	„ JOSÉ BADIA
Higiene Médica	„ FELIPE A. JUSTO
Clínica Dermato-sifilográfica	„ MAXIMILIANO ABERASTURY
Clínica Genito urinaria	„ BERNARDINO MARAINI
Patología externa	„ CARLOS ROBERTSON LAVALLE
Patología interna	„ RICARDO COLON
Clínica oto-rino-laringológica	„ ELISEO V. SEGURA
Clínica Neurológica	(„ JOSÉ R. SEMPRUN
	(„ MARIANO ALURRALDE
Clínica Pediátrica	(„ ANTONIO F. PIÑERO
	(„ MANUEL A. SANTAS
	(„ MAMERTO ACUÑA
Clínica Quirúrgica	(„ FRANCISCO LLOBET
	(„ MARCELINO H. VEGAS
	(„ JOSÉ ARCE
Clínica Psiquiátrica	(„ JOSÉ T. BORDA
	(„ BENJAMIN T. SOLARI
Clínica Obstétrica	(„ ARTURO ENRIQUEZ
	(„ ALBERTO PERALTA RAMOS
Clínica Ginecológica	„ JOSÉ F. MOLINARI
Clínica Médica	„ PATRICIO FLEMING



ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Zoología médica	Dr. GUILLERMO SEEBER
Anatomía descriptiva	„ SILVIO E. PARODI
	„ EUGENIO GALLI
	„ JULIO JOSÉ SIRIO
	„ FRANCISCO ROPHILLE
	„ FRANK L. SOLER
Fisiología general y humana	„ BERNARDO HOUSSAY
	„ RODOLFO RIVAROLA
Bacteriología	„ SALVADOR MAZZA
Química Biológica	„ BENJAMÍN GALARCE
Higiene médica	„ MANUEL B. CARBONELL
	„ CARLOS BONORINO UDAONDO
Semiología y ejercicios clínicos	„ ALFREDO VITON
	„ PEDRO J. HARDOY
	„ JOAQUÍN LLAMBIAS
Anatomía Patológica	„ ANGEL H. ROFFO
	„ PEDRO DE ELIZALDE
	„ JOSÉ MORENO
Materia médica y Terapéutica	„ PEDRO CASTRO ESCALADA
Medicina Operatoria	„ ENRIQUE FINOCCHIETTO
	„ FRANCISCO P. CASTRO
	„ CASTELFORT LUGONES
Patología externa	„ ENRIQUE M. OLIVIERI
	„ ALEJANDRO CEVALLOS
	„ NICOLAS V. GRECO
Clinica Dermato-sillográfica	„ PEDRO L. BALIÑA
„ Génito urinaria	„ JOAQUÍN CERVERA
	„ JOAQUÍN NIN POSADAS
	„ FERNANDO R. TORRES
„ Epidemiológica	„ FRANCISCO DE STEFANO
	„ ANTONINO MARCO DEL PONT
	„ DANIEL THAMM
„ Oftalmológica	„ ADOLFO NOCETI
	„ RA. L. AIGANARAZ
	„ JUAN DE LA CRUZ CORREA
„ Oto-rino-laringológica	„ MARTÍN CASTRO ESCALADA
	„ FELIPE J. BASAVILBASO
	„ ANTONIO R. ZAMBIRINI
	„ ENRIQUE FERREIRA
	„ PEDRO LABAQUI
Patología Interna	„ LEONIDAS JORGE FACIO
	„ PABLO M. BARLAKO
	„ EDUARDO MARINO
	„ ARMANDO R. MAROTTA
	„ LUIS A. TAMINI
	„ MIGUEL SUSSINI
	„ ROBERTO SOLÉ
Clinica Quirúrgica	„ PEDRO CHIUTRO
	„ JOSÉ M. JORGE H.
	„ OSCAR CÔPHELLO
	„ ADOLFO F. LANDIVAR
	„ JORGE LEIRO DIAZ
	„ ANTONIO F. CELERSIA
	„ TOMÁS B. KENNY
„ Neurológica	„ GUILLERMO VLDÉZ H.
	„ VICENTE DIMITRI
	„ ROMULO H. CHIAPPORI
	„ JUAN JOSÉ VITON
	„ PABLO J. MORSALINE
	„ RAFAEL A. BULLRICH
	„ IGNACIO IMAZ
	„ PEDRO ESCUDERO
Clinica Médica	„ MARIANO R. CASTEX
	„ PEDRO J. GARCIA
	„ JOSÉ DESTEFANO
	„ JUAN R. GOYENA
	„ JACOBO SPAGEMBERG
	„ HILDO MARTINI
	„ GÁNDIDO MARTINO MAYER
	„ GENARO SISTO
„ Pediátrica	„ PEDRO DE ELIZALDE
	„ FERNANDO SCHWEIZER
	„ JUAN CARLOS NAVARRO
	„ JAIME SALVADOR
	„ HORIBIO PICCARDO
„ Ginecológica	„ CARLOS R. CIRIO
	„ OSVALDO L. BOTTARO
	„ JULIO IRIBARNE
	„ CARLOS ALBERTO CASTAÑO
	„ FAUSTINO J. TRONCE
	„ JUAN B. GONZÁLEZ
	„ JUAN C. RISSO DOMÍNGUEZ
Clinica obstétrica	„ JUAN A. GABASTOU
	„ ENRIQUE A. BOERO
	„ JOSUÉ A. BERUTTI
	„ NICANOR PALACIOS COSTA
	„ VICTORIO MONTEVERDE
	„ JOAQUÍN V. GNECCO
Medicina legal	„ JAVIER BRANDAN
	„ ANTONIO PODESTA
Clinica Psiquiátrica	„ AMABLE JONES



ESCUELA DE PARTERAS

Asignaturas

Catedráticos titulares

Primer año:

Anatomía, Fisiología, etc.... DR. JUAN C. LLAMES MASSINI

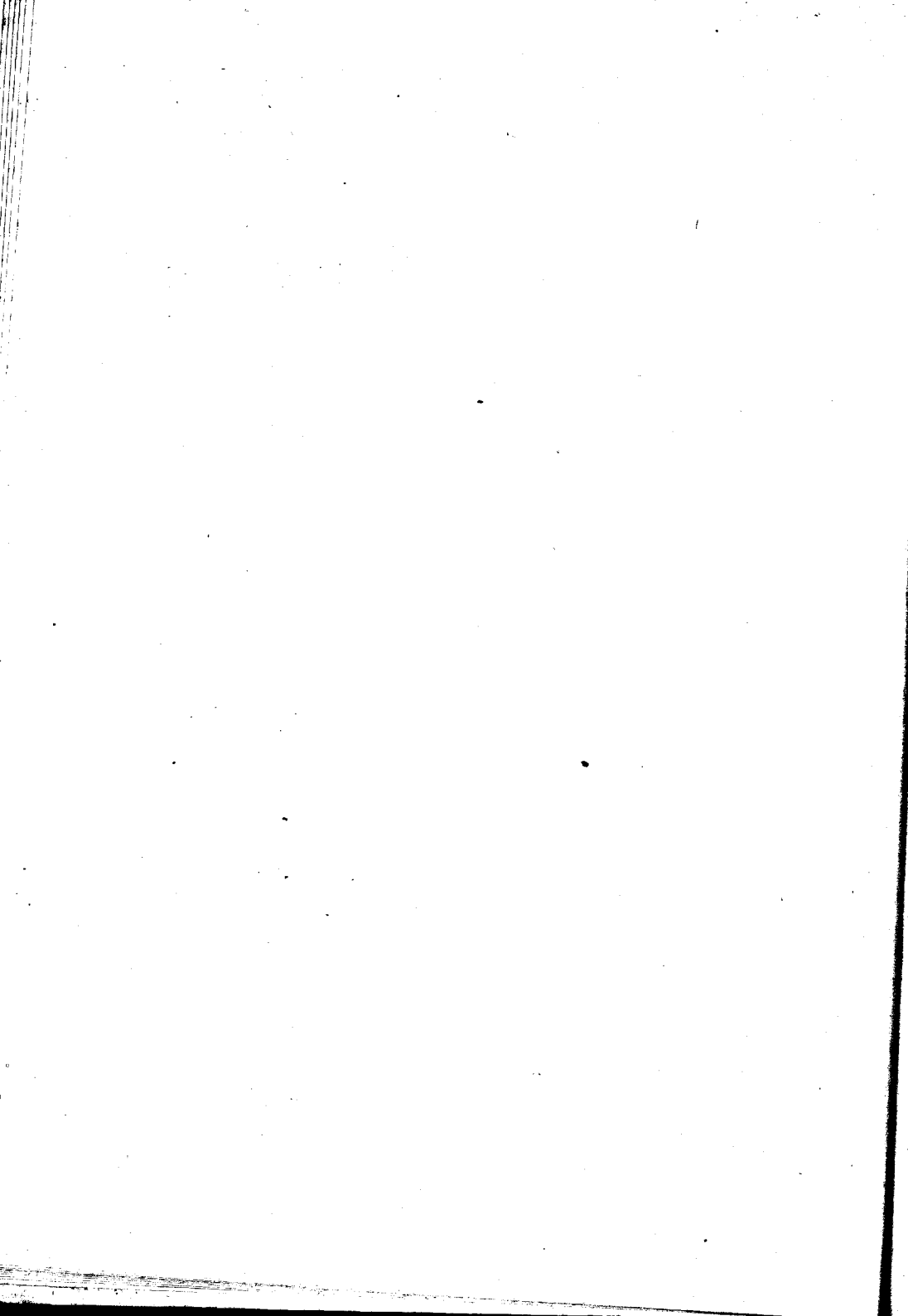
Segundo año:

Parto fisiológico „ MIGUEL Z. O'FARRELL

Tercer año:

Clínica obstétrica „ FANOR VELARDE

Puericultura „ UBALDO FERNANDEZ



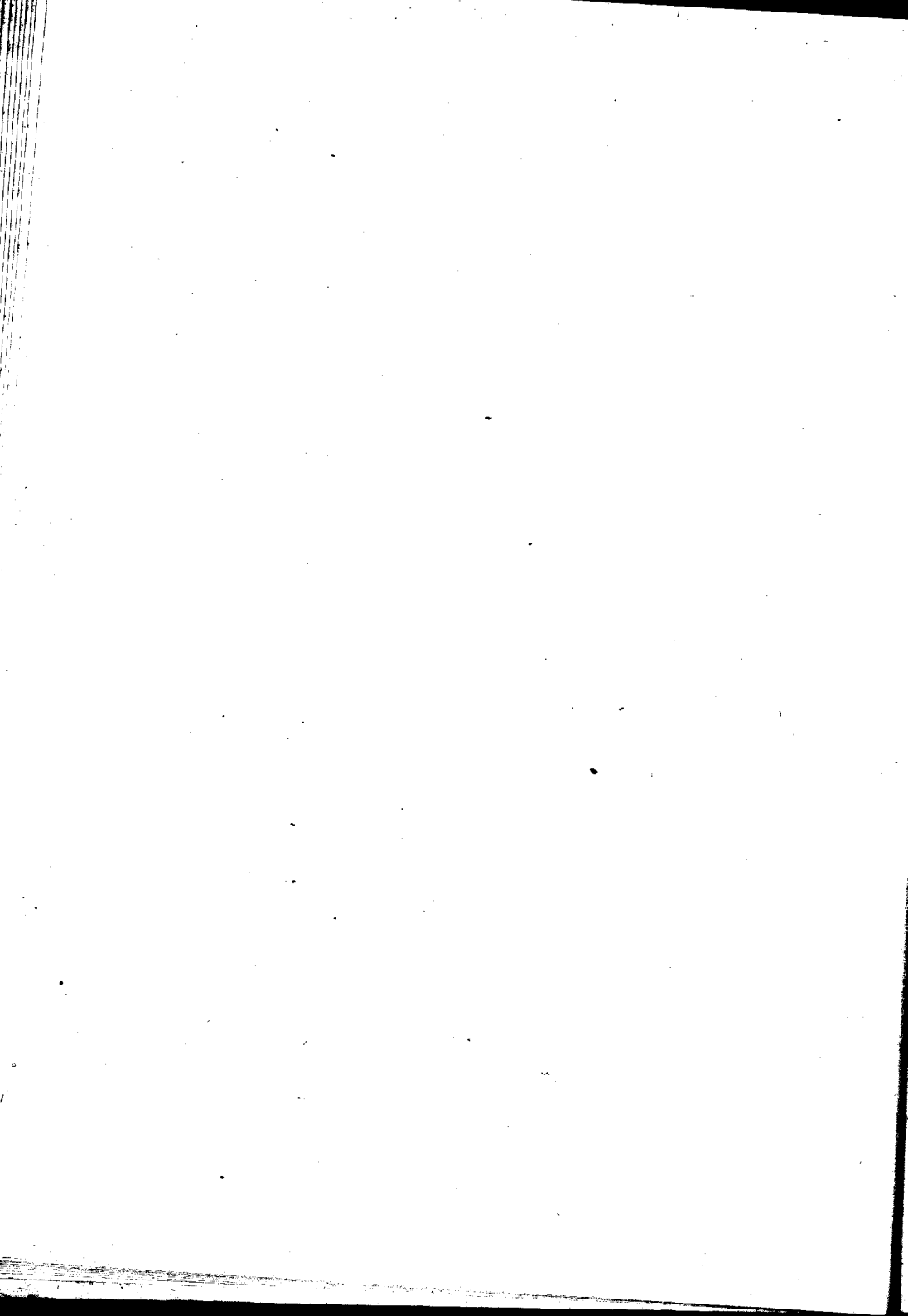
ESCUELA DE FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Zoología general.—Anatomía y Fisiología comparadas	Dr. Angel Gallardo
Física farmacéutica	„ Julio J. Gatti
Química farmacéutica inorgánica	„ Miguel Puiggari
Botánica y Micrografía vegetal	„ Adolfo Mujica
Química farmacéutica orgánica	(Vacante)
Técnica farmacéutica (2o. curso)	„ J. Manuel Irizar
Higiene, Ética y Legislación	„ Ricardo Schatz
Química analítica general	„ Francisco P. Lavalle
Farmacognosia especial	Sr. Juan A. Dominguez
Técnica farmacéutica (1er. curso)	Dr. J. Manuel Irizar

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Zoología general—Anatomía y Fisiología comparadas	Dr. Angel Bianchi Lischetti
Técnica farmacéutica	(Sr. Ricardo Roccatagliata) („ Pascual Corti)
Física farmacéutica	Dr. Tomás J. Rumi
Química Farmacéutica inorgánica	(„ Angel Sabatini) („ Emilio M. Flores)
Botánica y Micrografía vegetal	„ Ildefonso C. Vattuone
Química farmacéutica orgánica	(„ Pedro J. Mésigos) (Dr. Luis Guglielmelli)
Técnica farmacéutica	(Sr. Ricardo Roccatagliata) („ Pascual Corti) („ Cleopé Crocco)
Química analítica general	Dr. Juan A. Sanchez
Farmacognosia especial	Sr. Oscar Mialock

DOCTORADO EN FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos Titulares
Complementos de Matemáticas	— —
Mineralogía y Geología	— —
Botánica (2. Curso) Bibliografía botánica argentina	— —
Química analítica aplicada (Medicamentos)	Dr. Juan A. Sánchez (supl. en ejercicio)
Química biológica	„ Pedro J. Pando
Química analítica aplicada (Bromatología)	— —
Física general	— —
Bacteriología	„ Carlos Malbrán
Toxicología y Química legal	„ Juan B. Señoráns

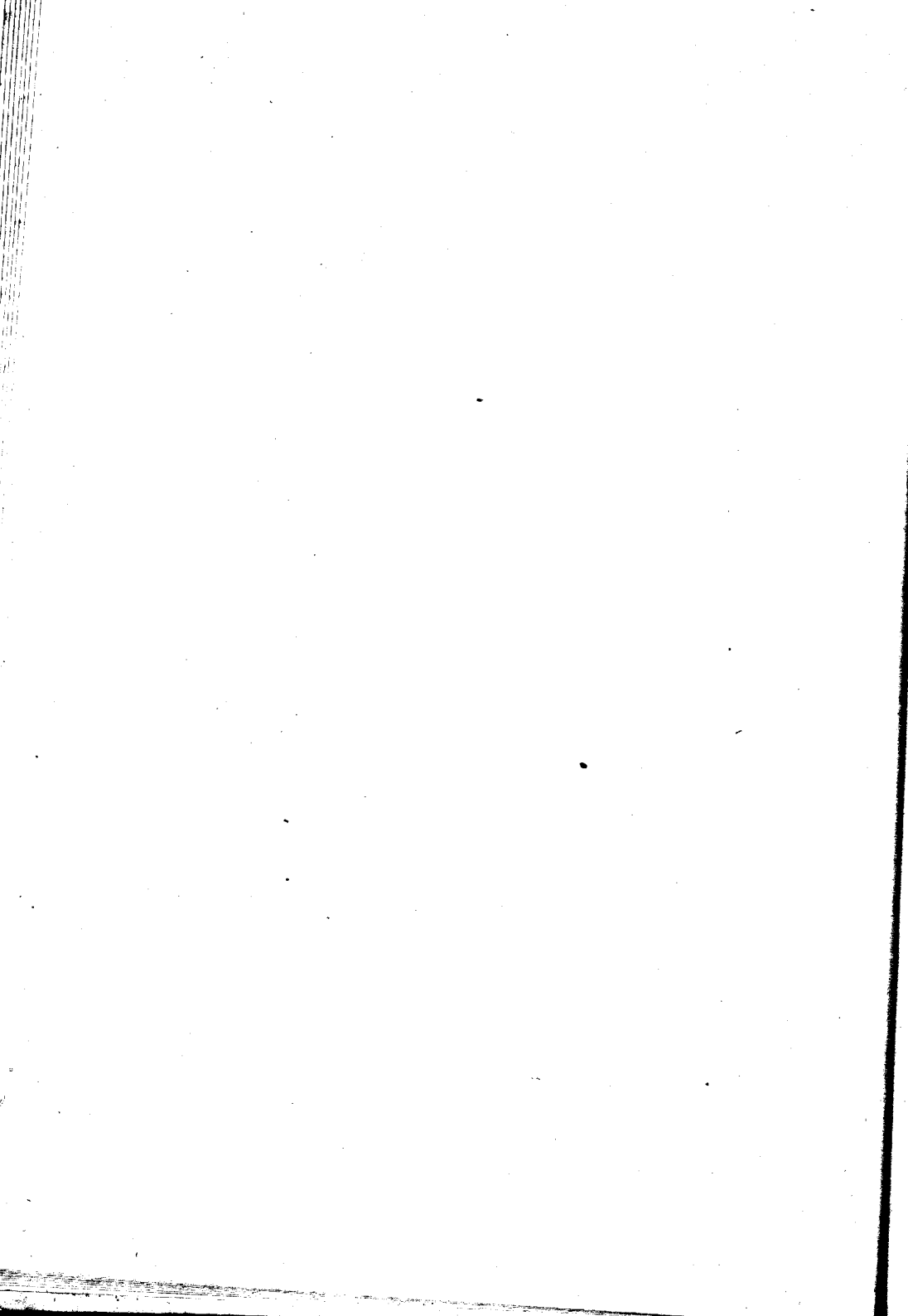


ESCUELA DE ODONTOLOGIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
1 ^{er} año	DR. RODOLFO ERAUZQUIN
2 ^o año	„ LEÓN PEREYRA
3 ^{er} año	„ N. ETCHEPAREBORDA
Protesis Dental	SR. ANTONIO J. GUARDO

Catedráticos sustitutos

DR. ALEJANDRO ABANNE
„ TOMÁS S VARELA (2^o año)
SR. JUAN U. CARREA (Protesis)
„ CORIOLANO BREA („)
„ CIRO DURANTE AVELLANOL (1^{er}. año)



PADRINO DE TESIS

Dr. Francisco L. Grapiolo

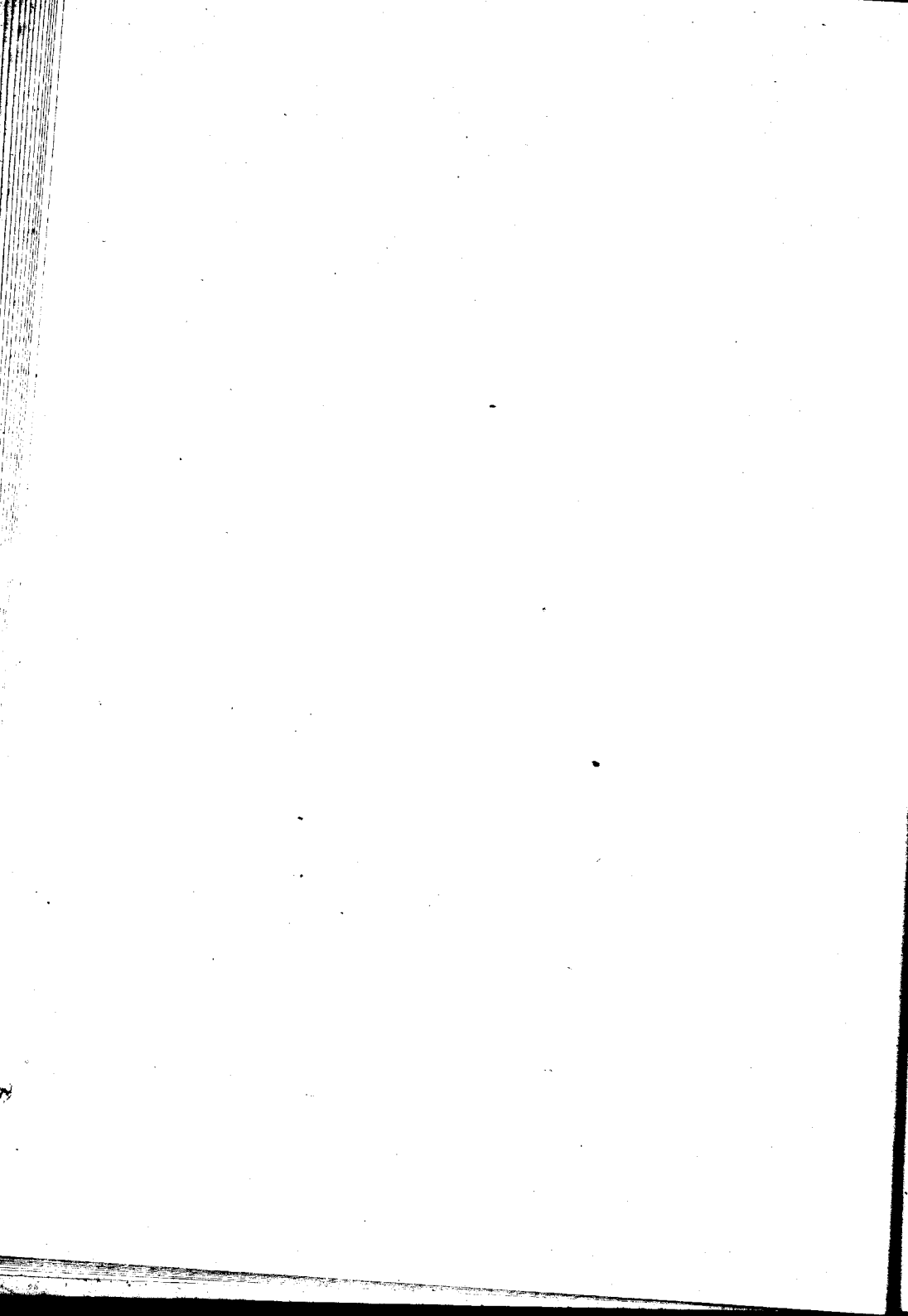
*Director del servicio de Clínica Médica
del Hospital Italiano*



A LA MEMORIA DE MI PADRE

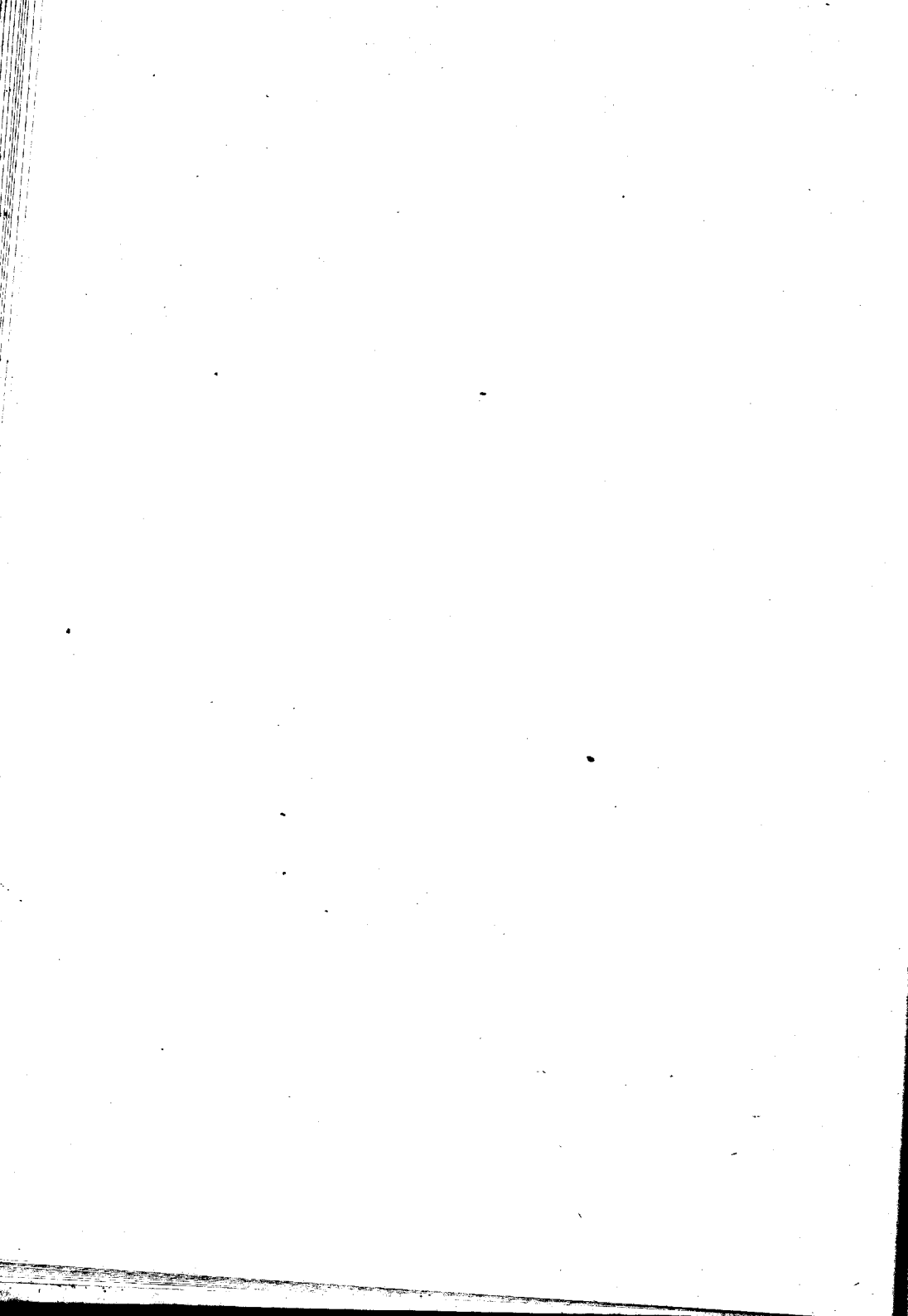


A MI MADRE



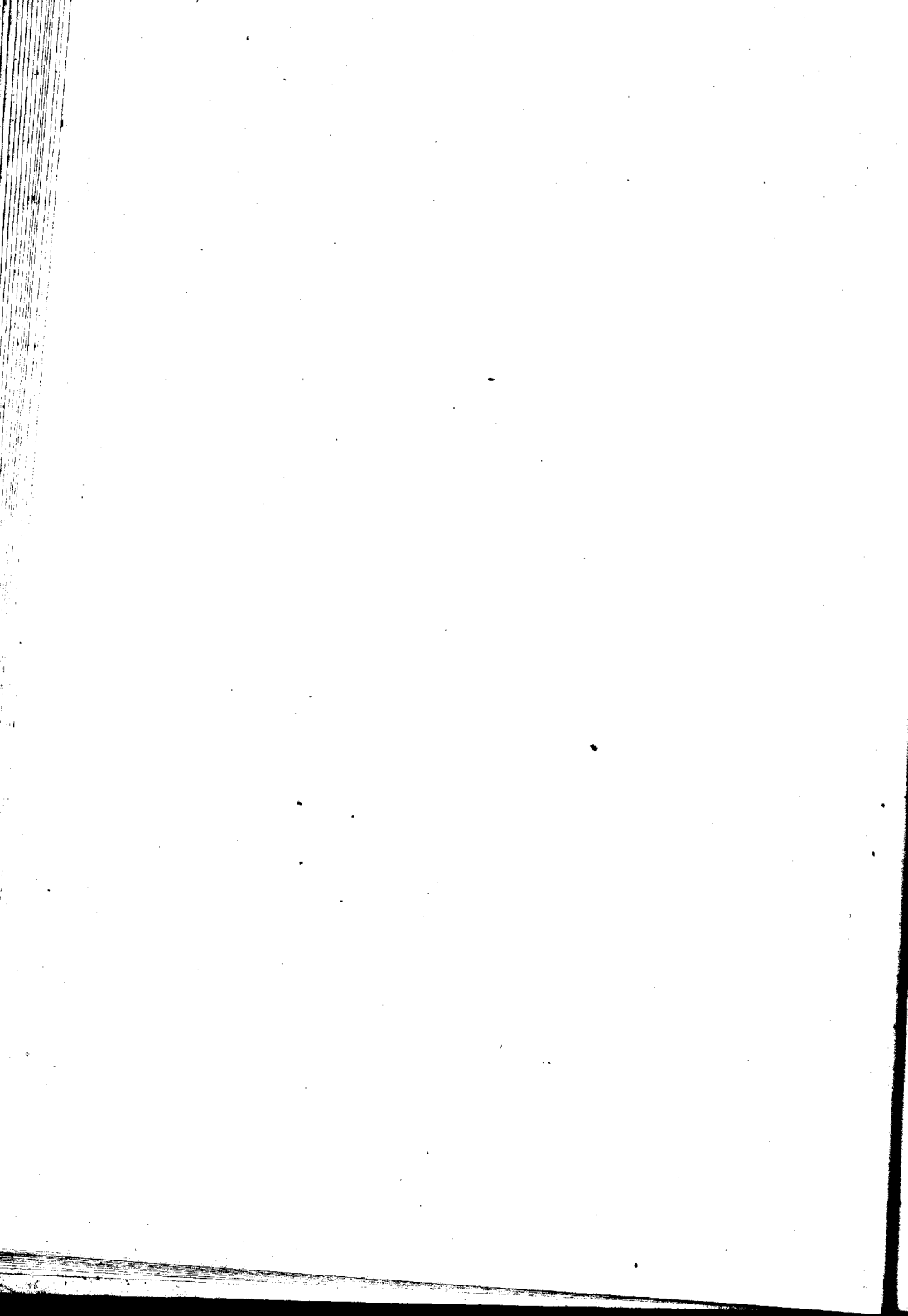
A MI TIO

el Dr. Camilo Milano



A MIS HERMANOS

A MIS PARIENTES



Señores Académicos:

Señores Consejeros:

Señores Profesores:

Cumpliendo con el último precepto reglamentario, elevo a vuestra consideración el presente proyecto de tesis. En sus páginas nos hemos propuesto desarrollar un tema que ha adquirido en poco tiempo considerable importancia. El estudio de las ictericias hemolíticas primitivas iniciado seriamente no hace más de 20 años, en manos de maestros de la talla de Chauffard, Widal, Hayem, Minkowski y sus alumnos, despierta pronto la curiosidad del mundo médico en general a tal punto, que en estos últimos años numerosas contribuciones aparecen publicadas en revistas y monografías enriqueciendo aún más la ya importante bibliografía al respecto.

Asunto arduo y discutido, no ha llegado a recibir aún la serena y definitiva consagración que sella de una manera más o menos absoluta los cono-

cimientos del espíritu humano. La obscuridad que encierran en general todos los problemas etio-patogénicos de las afecciones hemato-esplénicas nos explica el retardo de su solución, no obstante el obstinado empeño de luminosas inteligencias que marchan a la vanguardia de los conocimientos en el campo de la patología clínica y experimental.

Entre nosotros ha permanecido algo descuidada hasta ésta última década, desde cuya época comienzan a aparecer importantes monografía y publicaciones que han formado ya un interesante Biblioteca Nacional.

La limitada frecuencia de estos casos entre nosotros, tanto más cuando la benignidad de los síntomas de muchos de ellos, hacen raros sus pasos por las clínicas hospitalarias, nos ha inducido a presentaros este modesto trabajo sin pretensiones de novedad.

La casualidad nos ha ofrecido la ocasión de estudiar con detenimiento algunos miembros de una familia afectada en casi su totalidad del tipo congénito de la ictericia hemolítica primitiva; dos de los enfermos que ingresaron como pensionistas al servicio de clínica médica del Hospital Italiano, fueron objeto de detallado estudio clínico y hematológico; los 10 restantes fueron examinados de paso en los consultorios, a 2 de los cuales pudimos

practicar el análisis de la sangre cuyos resultados detallamos al final.

Dos miembros de esta familia estudiados por Graziadei en Turín, fueron objeto de una monografía publicada en 1906, algunos de cuyos datos hemos utilizado para completar los nuestros (1).

Antes de cerrar este capítulo, al finalizar la jornada estudiantil, permitidnos expresar nuestro reconocimiento hacia los maestros de nuestra Escuela cuyas enseñanzas, consejos y ejemplos han contribuido a formar nuestro criterio médico y a colocarnos en condiciones de practicar con dignidad el noble ejercicio de la profesión.

A nuestro Jefe el Dr. Francisco L. Grapiolo a quien debemos tantas enseñanzas y delicadas atenciones y que al apadrinar este trabajo, ha querido agregar un honor a las demostraciones de simpatía que nos ha prodigado; respetuoso reconocimiento e íntima gratitud.

Al Dr. David Speroni, de quien hemos tenido la ocasión de considerar, al lado de la elevación del maestro la serena bondad del hombre.

Al Dr. Silvio Dessy eterna deuda de gratitud

(1) Graziader los describió con el nombre de: Enfermedad de Gauche que como sabemos es el Epitelioma primitivo del bazo. Según veremos en nuestra descripción, se tratan de casos de una familia, casi totalmente afectada de: Ictericia hemolítica congénita, tipo Minkonski-Chauffard.

por sus enseñanzas en el laboratorio; mi admiración por su saber.

Al Dr. Armando Marotta de cuyos vastos conocimientos y delicados consejos hemos aprovechado en el laboratorio de la Morgue; homenaje y reconocimiento.

Al Dr. Luis Lenzi admiración y respeto por su inteligencia, actividad y carácter al par que agradecimiento por sus enseñanzas y atenciones.

Al Dr. Carlos Edo por su bondad de Jefe en el Servicio de la Asistencia Pública.

A los Dres., Víctor Fossati, Antonio Capurro, Raúl Pini, Manuel A. Dessein y Leonardo Grasso, que nos enseñaron cerca del lecho del enfermo, el amor a la ciencia y el respeto al dolor.

A los médicos, compañeros y amigos del Hospital Italiano, y Asistencia Pública, de quienes conservaré siempre los más gratos recuerdos.

CAPITULO I

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El conocimiento de las formas de icterias se remonta a mediados del siglo pasado, con Gubler, quien distingue dos grandes tipos de ictericias: ictericia biliféica debido a perturbaciones funcionales del hígado y la hemafeica, a la que se atribuía origen sanguíneo.

Ya Bianchi, decía, a principio del siglo XVIII "Sunt duo primaria icteria génera; prime classis a vitio epatis, atterius specciei icteri a causa solutiva sanguinis". Se pensaba entonces que la hemoglobina globular engendraba en la sangre una sustancia especial; la hemafeína que se producía cuando la glándula hepática era insuficiente.

Frerichs en 1858 consideró la ictericia como una disminución de la actividad oscilante de la sangre, por cuya causa en lugar de formarse los pigmentos normales se formaban otros anormales que depositándose en la piel engendraban la ictericia.

Según Frerichs, tales pigmentos biliares se for-

maban en la sangre por transformación de los ácidos biliares, y en efecto encontró en la orina de perros a los que había inyectado sales biliares, los pigmentos correspondientes, mientras las sales desaparecían de la circulación.

Tarchanoff observa experimentalmente que la mayor destrucción globular provoca la formación de una mayor cantidad de pigmentos biliares, determinando una pleiocromia, confirmada por las experiencias de Niemeyer.

Así fué creada la ictericia de origen sanguíneo, admitiéndose que en la sangre existían los pigmentos hemáticos y que el hígado era encargado de eliminarlos por sus vías biliares, que de no poder hacerlo, los componentes biliares quedaban en la sangre y se depositaban en la piel, de donde la ictericia.

Por algún tiempo perduraron estas ideas hasta que Morgagni muestra ictericias originadas por cálculos biliares y las consecutivas a procesos inflamatorios de las vías biliares.

Así aparece la teoría mecánica de la ictericia que se imponía por su sencillez y por largo tiempo quedó olvidada la hematógna.

Con Virchow se vuelve a la teoría hemática como origen de unas de las formas, que él explica mediante la formación, por pigmentos biliares en los extravasados sanguíneos, quedando en pie la he-

mátogena, originando otro tipo de ictericia etiológicamente distinto.

Estudios posteriores de Gerhardt, Murri, Naunyn, Mya, Patella, etc. mantiene aún la discusión hasta que Afanassiew y posteriormente la escuela francesa con Chauffard y Widal dejan sentado claramente las dos formas; la una de retención biliar, comprenden las ictericias dependiente de lesión hepática y la otra ictericias hemolíticas que dependen de alteraciones hemáticas. Estas teorías fueron bien pronto confirmadas con nuevas observaciones clínicas anátomo-patológicas y experimentales tendientes a poner en plena luz la compleja patogenia del síndrome morboso.

Casi almismo tiempo surge en el estudio de la ictericia hemolítica una serie de experiencias sobre las hemolisinas y su valor patógeno, fenómeno íntimamente ligado a ella que permite clasificar dos formas de ictericia; las hemolíticas puras y las hemolisínicas, subdivisión por cierto artificial pues que en ambas se hallan meluídas el mismo tipo clínico.

Esta división dada por Chauffard se mantiene hasta el trabajo de Brulé que lo reemplaza ventajosamente. La división de Brulé comprende dos tipos bien diferenciables hetiológicamente, tales son: las ictericias hemolíticas secundarias, cuya

etiopatogenia es bien conocida y las ictericias hemolíticas primitivas cuya causa hemolítica íntima es aún incierta.

Esta segunda forma nos ocupará en el presente trabajo, adoptando la clasificación de Brulé que nos parece ha de permanecer invariable por largo tiempo.

Las ictericias hemolíticas primitivas comprenden dos grandes tipos morbosos cuya sintomatología muestra entre sí, un fuerte parentesco, tales son; el tipo congénito de Minkowski-Chauffard y el tipo adquirido de Hayem-Widal. Más adelante veremos como al primero, Starkiewicz llama ictericia acolúrica congénita mientras Cantoni y Milani proponen el de ictericia crónica acolúrica esplenomagética, denominación que se encuentra en estrecha relación con sus síntomas principales.

Historias de las Ictericias Hemolíticas Primitivas. — El estudio de las ictericias hemolíticas primitivas es relativamente reciente y el desarrollo por éste adquirido ha seguido progresivamente creciendo al punto que en pocos años sus problemas patogénicos se aclararon en gran parte.

Chauffard atribuye a Minkowski la paternidad de las ictericias hemolíticas primitivas. Efectivamente la primera relación de Minkowski, hecha en 1900 al Congreso de Wiesbaden titulado:

“Sur une affections ereditaire se manifestant sur l’aspect d’un icterus cronique avec urubilinurie splenomegalie et siderosis renale”. Nota que en tres generaciones de la misma familia, ocho miembros de ella fueron efectados de ictericias acolúricas, con esplenomegalia, no obstante presentar buenas condiciones generales de salud. Puso de relieve el carácter neto de familiaridad así como la benignidad del cuadro clínico permitiendo alcanzar edades por arriba de 81 años.

También tuvo oportunidad de indicar algunas alteraciones anatómicas, practicando la autopsia de una de esos enfermos muertos de afección intercurrente, encontrando una integridad del hígado, el bazo grande muy congestionado. Esta integridad hepato-biliar le hizo pensar que el tipo de ictericia no dependía del hígado y que los síntomas de destrucción globular debían tener relación con alguna función esplenica en tal sentido.

Senator, Albre, Bettman en estudios posteriores llegan a las mismas conclusiones que Minkwski y así esas teorías sobre origen diversos de las ictericias toxo-infecciosas y cripto-genéticas de patogenia obscura se impusieron.

Bettman señala la frecuencia de las modificaciones hematológicas, la hemoglobina circulando en el suero, muestra los hematíes en vía de destruc-

ción, la policromatofilia, las propiedades iso-hemolíticas del suero y las modificaciones isotónicas de la sangre.

Posteriormente las teorías de las ictericias hemolíticas fueron en parte oscurecidas con la aparición de los trabajos de Gilbert, Castaigne y Lereboullet y la publicación de su nueva doctrina sobre las ictericias acolúricas que llamaron colemia simple familiar entre las cuales se engloban aquellas.

Tal colemia familiar se manifiesta de un modo hereditario y se caracteriza por una coloración claro-amarillenta de la piel. El síntoma fundamental de la enfermedad era la colemia y su tinte icterico era un epi-fenómeno no indispensable. Los citados autores formaron tres tipos de enfermedades correspondiente a tres grados del mismo estado, tales son: la colémia fisiológica, la colémia simple familiar, y la ictericia crónica simple.

La colémia fisiológica, se debe a la presencia de pigmentos biliares en sujetos normales correspondiendo a una proporción aproximada, de un gramo para 36 litros de sangre. La piel aunque blanca presenta un ligero tinte amarillento. Las orinas presentan siempre una urobilinuria y bilirubinuria fisiológica, se trata pues de un síndrome icterico reducido al mínimo.

Tal forma de colémia fisiológica sufre peque-

ñas modificaciones; por ejemplo: en las mujeres embarazadas, así como en los recién nacidos, hay un aumento visible de la cantidad de pigmentos en la sangre.

La colemia simple familiar contiene una cantidad de bilirubina circulante que oscila alrededor de un gramo por 17 litros; el color de la piel es más amarilla y las orinas presentan gran cantidad de urobilina y urobilinógeno.

El hígado y el bazo permanecen normales.

La ictericia crónica simple, representa la exageración de los dos tipos de colemias ya descriptos y la bilirubina alcanza proporciones de un gramo para 7 litros de sangre. La piel y la conjuntiva presentan un tinte francamente icterico. Las orinas contienen gran cantidad de uro-bilinógeno.

En esta forma morbosa, ya, el bazo y el hígado presentan alteraciones evidentes y sólo en cuatro casos no se han observado modificaciones ni de uno ni de otro.

Gilbert y su escuela distinguen una forma pura muy rara en que bazo e hígado permanecen normal; una forma esplenomegálica, la más frecuente; una forma hepatomegálica también rara; y por último una forma hepato-esplenomegálica. Todas estas formas representarían entre ellas estados de transición pudiendo en una misma familia comprobarse uno y otro tipo y aún sucederse un tipo a otro en un mismo enfermo.

La patogénia de este temperamento biliar más que enfermedad, (familia biliar de Gilbert), dependería según dicha escuela de una angiocolitis infecciosa ascendente mínima, más intensa siempre que en la Colemia simple familiar. El carácter de familiaridad se explicaría invocando una predisposición hereditaria trasmisible de los canalículos biliares, a la infección, lo que ellos llaman diátesis biliar.

De la descripción precedente es fácil notar que muchos casos descriptos por Gilbert como ictericias crónicas simples pretenece netamente al tipo hemolítico primitivo de Minkowski, a lo menos los casos más típicos, teniendo en cuenta que la escuela de Gilbert admitía con el nombre de colemia familiar los casos más diversos cuya única característica consistían en la aparente predisposición familiar de estos enfermos.

La ictericia crónica simple de Gilbert no representa más que un grado, a tinte menos claro que el que el de la ictericia hemolítica primitiva.

En 1903 Pich encuentra tres casos de ictericias congénitas, sin esplenomegalia y basado en esto excluye la naturaleza hemolítica de la afección considerándola en cambio como una insuficiencia congénita del hígado, permitiendo el paso de la bi-

lis al torrente circulatorio. Negó así la teoría de Minkowski, que de la destrucción dependía la policolia y preicomia, constatada luego clínica y experimentalmente mediante la inyección de agua destilada (Hayem), con ácido sulfúrico (Stadelman), con toluilendiamina (Vast), con la pironina (Puglise), y entre nosotros la inyección de glóbulos alterados (Vitón).

Widal y Ravaut dieron una descripción completa y metódica de una ictericia congénita del adulto con urubínuria, heces coloriadas, ligera hipertrofia hepática y esplénica poniendo tal síntoma morboso observado, a cargo de una lesión congénita de la célula hepática.

Estudiando las modificaciones de la sangre, observaron que el suero contenía abundante cantidad de pigmentos biliares visibles por medios espectroscópicos y químicos, que la resistencia globular se hallaba aumentada, (de 0,40 a 0,38 de CL. Na.) y que el diámetro de los hematíes era superior al normal.

En 1904 Von Krannahls, publica el caso de una familia con ictericia crónica esplenomegálica compuesta por trece miembros, de los que nueve se ha-

llaban atacados de dicha afección y los cuatro restantes sanos. En uno de estos, una mujer, la ictericia se hace aparente consecutiva al sexto parto, precedida de un año antes, de un gran tumor esplénico. El tinte amarillo se intensificaba con motivo de desarreglos y perturbaciones dietéticas. Esta ictericia precedida de esplenomegalia hizo pensar a Von Krannahls fuera el bazo enfermo el que gina la enfermedad, actuando sobre el hígado y la sangre.

A esta série de trabajos efectuados se agregan los de Clauss, Zalberlask, Strauss, quienes comienzan a hacer la diferenciación de la ictericia primitiva congénita que atacaba primitivamente el bazo, de patogénia obscura y la ictericia primitiva que dependería de una alteración primitiva trófica o infecciosa de las células hepáticas, originando perturbaciones funcionales en la que el bazo tendría un papel secundario.

Benjamín y Slucka publicaron en 1907, tres casos de ictericias acolúricos pertenecientes a la misma familia, uno de los cuales de tipo adquirido y los otros dos congénitos, todos ellos de buen estado general. Lo importante de esta comunicación consiste en las investigaciones hematológicas efectuadas, el análisis de sangre mostró una fuerte anemia, (Entre dos y tres millones de glóbulos rojos), la presencia de poikilocitos, normoblastos,

mielocitos, policromatofilia, no faltaba en ninguno. Uno de ellos, una nena de tierna edad, simulaba el cuadro de una anemia perniciosa, clínica y hematológicamente.

Los autores citados constataron la ineficacia de todo tratamiento terapéutico en ésta forma morbosa, y en cuanto a su patogenia admitieron que la causa debía atribuirse a una primitiva alteración de la sangre y no a una afección hepática.

Tal era el estado de los conocimientos sobre las ictericias hemolíticas cuando aparecieron los trabajos de Chauffard en 1907, con quien alcanzan un desarrollo considerable. A él corresponde el mérito de haber dilucidado en buena parte, la obscuridad que envolvía la patogenia de ésta importante enfermedad.

Después de sus numerosas investigaciones clínicas y experimentales en que confirma su naturaleza hemolítica, las reúne en un grupo autónomo cuya característica consiste en la fragilidad globular, fácil de reconocer in-vitro, poniendo la sangre en contacto con varias soluciones de Cl. Na., según el método de Vázquez y Ribierre. Este síntoma es verdaderamente diferencial puesto que las ictericias de origen hepático tiene una resistencia globular aumentada.

Chauffard diferenció netamente el síndrome

hemolítico de las otras categorías de ictericia, la que dependía de la atrofia congénita de las vías biliares, las de perihepatitis y pericolicistitis, la dependiente las obstrucciones del colédoco o lesiones infesiosas graves.

Su primer trabajo sobre ictericia congénita, se refiere a un adulto, muchacho de 24 años, de constitución casi normal, sólo con un ligero aspecto de debilidad, presentaba una coloración amarilla-ocre difundida por toda la superficie cutánea, coloración más evidente en las conjuntivas, lengua, cara y manos. No tenía tara hereditaria alguna y sólo había sufrido de difteria en los primeros años. Al principio de su juventud padeció una profunda anemia, mejorada con una cura reconstituyente que a su vez intensificó el ligero tinte subitérico de la piel.

Posteriormente sufrió repetidas y copiosas epistaxis: Hijo de padre médico, éste temió por su gravedad, aunque por el contrario, no obstante su ictericia creciente el estado general se mantenía bueno. Llamaba la atención, frecuentes variaciones en el tinte icterico, que le sobrevenían de tanto en tanto coincidiendo con surmenages físicos, viajes, cabalgatas, etc.

Pronto observó que la diatética no tenía ninguna influencia; comía de todo sin que el tinte variase en nada. La región hepática no era dolorosa y

sólo después de intensos ejercicios musculares efectuados durante varios días consecutivos le aparecía una ligera sensación de peso en el hipocondrio derecho, con acentuación de la ictericia, inapatencia, ligero movimiento febril, y a veces verdaderos cólicos dolorosos de aspectos litiásicos.

Las heces permanecían siempre coloreadas, las orinas de color caoba contenían siempre abundantes cantidades de urobilina, no hallándose en ningún caso pigmentos biliares.

Nunca tuvo síntomas de retención biliar, pruritos, hemorragias ni tendencias a la hemofilia. Su pulso se mantenía entre 65 y 72 latidos al minuto. De los órganos generales, lo único que llamaba la atención era una esplenomegalia considerable, aparecida a los nueve años que se mantuvo constantemente persistente.

De las investigaciones hematológicas efectuadas resulta que, el número de glóbulos rojos oscilaba entre 4.000.000 y 3.800.000, el de leucocitos entre 7.000 y 9.000, la hemoglobina de 22 a 23 o/o. El suero sanguíneo coloreado de amarillo oro, daba reacción de Gmelin y las bandas espectroscópicas características de la oxihemoglobina. En el examen citológico aparecía un microcitemia, anisocitosis y algunos glóbulos nucleados. La resistencia globular con el método de Vázquez y Ribie-

re, que luego describiremos, mostró ser mucho inferior a la normal; constatación de la más alta importancia cuyo mérito corresponde casi exclusivamente a Chauffard.

Así se vieron confirmadas y colocadas al nivel de síntomas importantes los descubrimientos; de la anisocitosis por Vidal, Rabautt y Von Kraannals, de la microcitemia por Bucken Strauss y Gibbson, así como la presencia de mielocitos neutrófilos, la de los glóbulos granulados por Fiessinger empleando el colorante de Peppenhein sobre preparaciones nes sin fijar.

En 1907 Vidal, Abrami y Brulé publicaron un trabajo, posteriormente completado con otros, en donde confirman los publicados por Chauffard estableciendo que; al lado de las ictericias de origen hepáticas hay otras de origen sanguíneo cuyo carácter distintivo específico lo constituye la fragilidad de los hematíes, fenómeno que establecieron por medio de las investigaciones sobre la resistencia globular, usando para esto, además del método de Vázquez y Ribierre, una especial modificación basado en la desplasmatización de la sangre con una solución isotónica de oxalato de potasio, (véase

Hematología), que es al mismo tiempo anticoagulante; empleada después de haberse asegurado que dicha solución no modificaba absolutamente el comportamiento de la hemólisis, en sangre de sujetos normales.

En dos enfermos, cuya sangre total presentaba una resistencia proximamente normal, constataron una notable fragilidad empleando este método de desplamatización.

Reponiendo los glóbulos aislados y lavados en contacto con el suero enfermo, la resistencia de estos glóbulos reintegrados en su suero era igual a la resistencia de la sangre en total primitivamente averiguada.

Constataron también que en los períodos de mejoría de la ictericia, la fragilidad globular disminuía, al punto de desaparecer con aquella.

Algunos casos se inician con motivo de afecciones originarias de icterias crónicas, tal es el primer caso descrito por Widal, Abrami y Brulé consecutivo a una proctitis crónica que obligó a la enferma guardar cama durante varios meses, produciéndole un profundo enflaquecimiento y una ictericia sujeta a variaciones de intensidad, pero que no desapareció más.

En estos casos como en las formas puramente congénitas, encontraron ausencia de todo signo de

intoxicación biliar, tanto a cargo de la piel como del corazón, sistema nervioso, etc, además, de observarse las heces intensamente coloreadas, ausencia de los pigmentos biliares en las orinas, las que contienen en cambio abundante urobilina. También aquí se encontró un gran tumor esplénico, mientras el hígado se mantenía funcionalmente normal,

Los análisis de sangre, practicados en varios períodos de la enfermedad mostraron que los agravamientos de la ictericia se acompañaron de crisis rápidas de deglobulización, al punto de ver descender el número a 820.000 hematíes.

En éste caso el cuadro hematológico tenía grandes analogías con el de la anemia perniciosa progresiva a tipo icterico, (más del 2 o/o de mielocitos de granulaciones neutrofilas, 1,50 o/o de mielocitos basófilos, 1,30 de eosinófilos). El examen de la resistencia globular permite revelar aquella particular fragilidad de los hematíes desplasmatizados que hemos ya indicado. Faltaban los microcitos y por el contrario la media del diámetro globular, aumentada con respecto al tipo normal.

Un segundo caso de Widal, Abrami y Brulé, se inició consecutivo a graves metrorragias post-aborto, seguidos luego por profusas epistaxis, si bien había complicado una persistente lesión mitral, con aparición de signos de descompensación. Los signos

eran en todo parecidos al caso anterior, la resistencia de la sangre en total, normal; la desplamatazada muy disminuida.

Los mismos autores pusieron en evidencia una nueva particularidad del suero, que según dichos autores sería característica de las ictericias de origen hemolítico adquirido: la auto-aglutinación de los hematíes investigadas por el médico Pagniez. Estas pruebas dieron resultado positivo en los dos casos citados; mientras las de origen congénito fueron siempre negativas.

Las ictericias hemolíticas pues, pueden depender ya de alteración plasmática, ya de alteraciones hemáticas que solamente el estudio de la resistencia globular puede descubrir.

Widal, Abrami y Brulé, terminan sus estudios con la siguiente afirmación: "Las ictericias hemolíticas que aparecen, en la edad adulta, en condiciones variables y con una evolución clínica particular, están ligadas sin duda a causas diversas de aquellas, que dan lugar a las ictericias congénitas y familiares. Cualquiera sea la causa que altere los ematíes, éstas ictericias hemolíticas congénitas o adquiridas dependen todas en cada caso, de un mismo proceso hemolítico y existe entre ellos una cualidad común; la fragilidad globular".

Consecutivos a los trabajos de Chauffard y Vidal, Abrami y Brulé aparecen las contribuciones de Campani y Ferrari sobre un caso de ictericia hemolítica congénita, las de Chalier y Cade sobre varios miembros de una misma familia afectados de esta enfermedad. Estos autores en sus trabajos ponen en evidencia la estrecha relación que existe entre la ictericia hemolítica primitiva y la colemia familiar de Gilbert, que ya consideran distintas.

Desde 1908 en adelante, la escuela italiana contribuye eficazmente al estudio de esta enfermedad y a los ya citados Campani y Ferrari se gregan los trabajos de Marchiafava y Nazzarini en el Policlínico del año 1911; los de Mesaglia y Tarabini sobre tres casos de ictericia congénita; los de Guizzetti a fines de 1911 y los de Cantoni y Milani.

Desde este tiempo las contribuciones se suceden con frecuencia y así se ven aparecer trabajos de Jacob, Levy, Valensi, Parkes, Weber, Cavazza, Scott, Boucham, Combie, etc., quienes se limitan a constatar los fenómenos descriptos por sus antecesores, sin añadir ningún argumento nuevo.

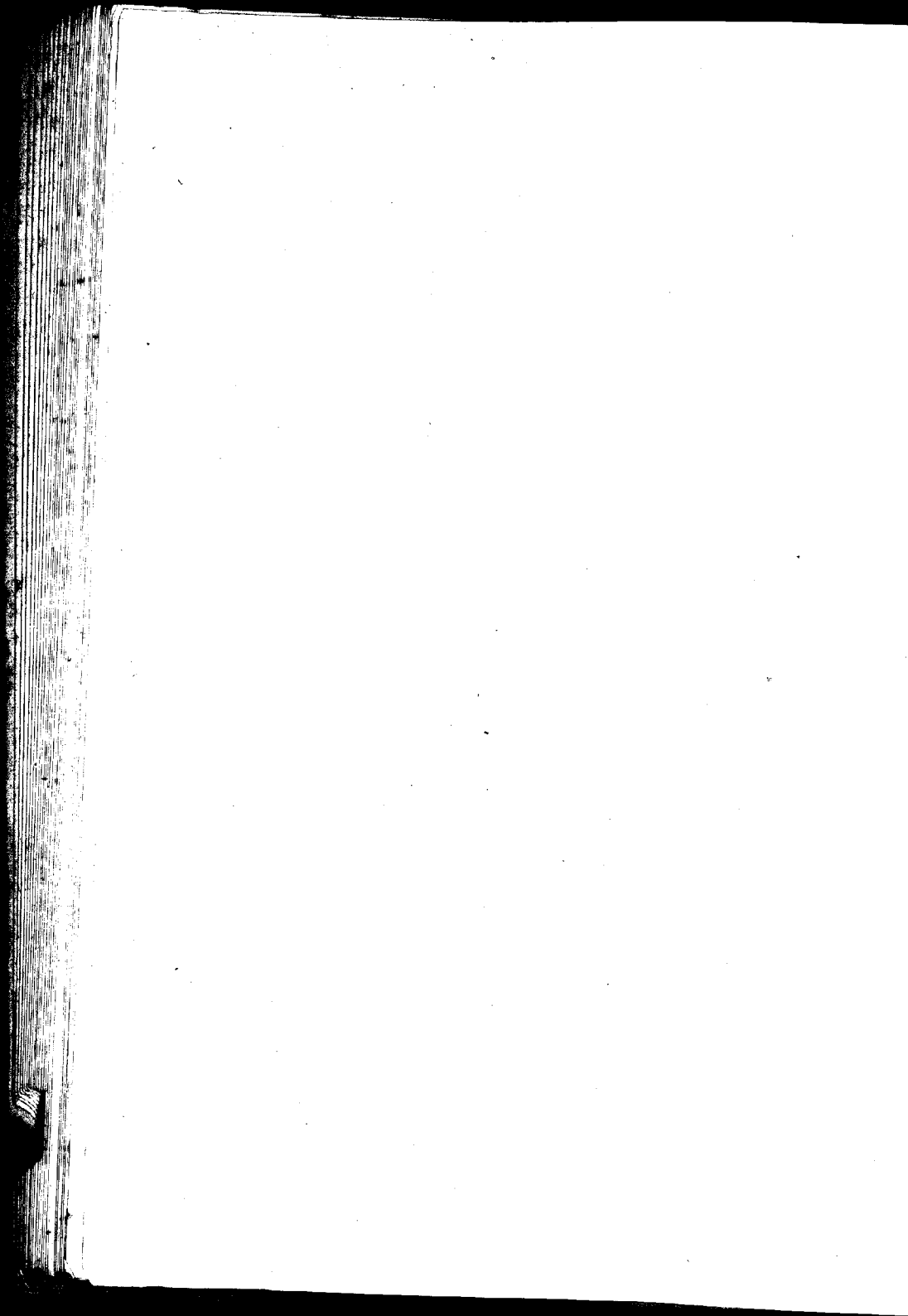
Muy interesante fué la observación de Blum quien describió un caso de ictericia hemolítica congénita asociada a una intensa calculosis biliar cuyas crisis cólicas provocaban una acentuación marcada de la ictericia, adquiriendo el tipo del éxtasis.

Durante estos ataques, las orinas fueron intensamente coloradas por los pigmentos biliares, las heces presentaban decoloración, la piel con intensos pruritos, bradicardia y debilidad, que poco a poco fué cediendo.

Tal observación de Blum es de importancia porque pone en evidencia la profunda modificación que la hemolisis pronunciada determina en la bilis dando lugar a la formación de cálculos que explica la frecuente presencia de éstos en las vesículas biliares de los icterícos.

Los más recientes trabajos pertenecen a Clais, se, Cocquet, Riter, Von Stejskal, Turk, Von Norden y otros, que no presentan novedad alguna.

Banti en 1912 aisló, con el nombre de esplenomegalia hemolítica, una enfermedad que presenta clínica y hematológicamente, caracteres análogos a los de la ictericia hemolítica adquirida, tipo Hayem-Widal.



CAPITULO II

ESTUDIO CLÍNICO

SINTOMATOLOGIA GENERAL DE LAS ICTERICIAS

HEMOLITICAS PRIMITIVAS

El examen de los numerosos casos publicados sobre esta enfermedad nos autoriza a establecer diferencias en la sintomatología y evolución de dos grandes tipos: el congénito y el adquirido, el primero de cuadro clínico constante y por tanto fácilmente esquematizable; el segundo por el contrario, sufre variaciones sin límites, prestándose a fáciles confusiones.

Cualquiera sea el nombre con el que los diferentes autores hayan descrito los distintos casos clínicos correspondientes a la forma morbosa que nos estamos ocupando; cualquiera sea la edad, el sexo, la profesión del paciente; cualquiera sea la época en que aparezca la enfermedad y del tiempo transcurrido desde su inicio; podemos siempre constatar un grupo más o menos numeroso pero

constante de síntomas fundamentales, que los diferentes casos tienen en común.

Ya en los primeros trabajos de Hayem y Minkowski, se describieron como signos constantes, mereciendo el atributo de patognómicos: la coloración amarillenta de la piel, la cronicidad de la afección, falta de pigmentos biliares en las orinas (acoloria); aumento de volumen esplénico. Una ictericia que se presente en un enfermo, acompañada de dichas triada sintomática, aparece de por sí tan característica que permite excluir gran cantidad de afecciones que evolucionan acompañadas del tinte amarillento cutáneo; mas, si a éstos se añaden los signos frecuentes de las ictericias hemolíticas primitivas, tales como la urobilinuria, la falta de decoloración de las heces, variaciones de intensidad de las icterias, etc.

Al lado de estos hay otros síntomas de frecuencia menor, pero que contribuyen a caracterizar los tipos. Tales son: el frecuente carácter hereditario y familiar, las crisis dolorosas que atacan ya la región hepática, la esplénica, el aumento del volumen del hígado que contrasta con el excelente estado de su funcionalidad, perturbaciones digestivas que acompañan especialmente las crisis dolorosas y a períodos de rápidas reagravaciones de la ictericia, hemorragias, etc.

Extraemos de Cavazza el siguiente cuadro de los principales síntomas de las ictericias hemolíticas primitivas expuestas según su frecuencia y porcentaje.

Coloración icterica de la piel.	100 %
Cronicidad de la afección.	100 "
Heces coloriadas.	100 "
Acoluria.	98,8 "
Esplenomegalia	94,6 "
Urubilunaria	92,0 "
Variaciones	88 "
Herencia y familiaridad	76,5 "
Falta de prurito	75,5 "
Perturbaciones digestivas	63,0 "
Hemorragias	55,0 "
Accesos cólicos dolorosos.	47,0 "
Tumefacción del hígado	41,3 "
Soplos cardíacos anorgánicos	21,4 "
Bradycardia	5,0 "

Un grupo de síntomas que presenta suma importancia clínica y doctrinal, en cuanto que son especialmente ellos los que han servido de base para

demostrar la naturaleza hemolítica de la afección, son los que suministran el análisis de sangre

El primer carácter hematológico, puesto de relieve en las descripciones clínicas de Havem en 1898, Minkowski en 1900 y Bettman en el mismo año, consisten en la anemia, que como veremos es muy variable en cuanto al grado y al tipo, pero confirmado constantemente en las investigaciones sucesivas.

Los glóbulos blancos, en cambio no manifiestan ninguna anormalidad constante, ni con respecto al número ni a su naturaleza; la fórmula leucocitaria no presenta otra desviación típica del porcentaje normal a excepción de una eosinofilia bastante frecuente, y la presencia de algunos signos de reacción mieloidea, especialmente después, de los períodos de agravación.

La anisocitosis en cambio, puesta de relieve primero por Von Krannhals (1904), quien constató además una simultánea disminución del diámetro medio de los hematíes, constituye en las formas más típicas una constatación muy frecuente. Chauffard insistió sobre la microcitemia elevándola al grado de síntoma fundamental e infaltable de la enfermedad. Veremos sin embargo que algunas formas y especialmente las más graves, no presentan estas particularidad hematológica.

La poikilocitosis notada por Buchan y Gibbon y confirmada por casi todos los autores es también muy constante.

En 1906 los estudios de Bettman y luego de Von Krannhals, Buchan y Gibbon, Sluka, etc., dan a conocer la frecuencia de la policromatofilia así como la presencia de glóbulos rojos granulados circulantes en la sangre, más tarde confirmado por Chauffard a quien se debe el haber llamado la atención sobre su valor diagnóstico.

En estos últimos tiempos se ha atribuido la mayor importancia a la fragilidad globular, constatada por Cavorali en 1905, pero puesto en evidencia por Chauffard en 1907 en la sangre total y por Widal poco después en la sangre desplasmática.

Los fenómenos de auto-aglutinación e iso-aglutinación de los hematíes son hechos de constatación más reciente.

También en el suero sanguíneo se han observado algunas particularidades dignas de mencionar. La presencia de pigmentos biliares investigados por los métodos coleimétricos y espectroscópicos han resultado positivas.

Menos frecuentes, aunque no excepcional, es la presencia de urobilina en el suero (Hayem).

Bettman, Von Krannhals, Chauffard hallaron casos con hemoglobinemia.

Starkiewicz muestra un descenso del punto de congelación ($\Delta = -0,87$) Chauffard y Fiessinger en menor grado. ($\Delta = -0,63$) también lo observaron.

De intento hemos enumerado superficialmente la sintomatología general de las ictericias hemolíticas primitivas para hacerlo detalladamente a continuación, al describir las dos formas clínicas frecuentes, denominadas: el tipo congénito de Minkowski y Chauffard y el adquirido de Hayem-Widal.

Describiremos a continuación una tercera forma, la ictericia idiopática neo-naturum, también de naturaleza hemolítica y de síntomas semejantes.

ICTERICIAS HEMOLÍTICAS PRIMITIVAS CONGÉNITAS

TIPO MINKONSKI - CHAUFFARD

La sintomatología de este tipo de ictericias hemolíticas tiene una uniformidad tal en sus líneas principales que la descripción de un caso corresponde exactamente a la de otros. Tal observación salta a la vista recorriendo la larga série hoy tan vasta en la bibliografía médica de los casos sucesivamente publicados. Prueba manifiesta que el tipo

clínico fundamental de las formas congénitas de ictericia, constituye una entidad morbosa bien definida y reconocible sino en el íntimo mecanismo etiológico por lo menos clínicamente

Estos enfermos vienen al mundo con su enfermedad constituida o con algunos síntomas únicamente, otras veces con la misma frecuencia aparecen en la infancia o juventud; generalmente sin causas apreciables, pero a veces bruscamente y acompañadas de fiebre, se les presenta una coloración icterica de la piel, entre el amarillo-limón y amarillo de oro, más raramente obscuro, que ya no desaparece más, pero que se mantiene con variaciones de intensidad, por lo general ligeras, que durará largos años y con frecuencia toda la vida.

Esta ictericia no se acompaña de los síntomas de intoxicación biliar, tales como el prurito, bradicardia, xantelasma, trastornos del sistema nervioso, etc.

El aparato digestivo se mantiene aproximadamente normal durante los períodos de estadio de la enfermedad y sólo aparecen vómitos biliosos durante las exacerbaciones de la ictericia, las que suelen acompañarse de accesos cólicos dolorosos.

Muy amenudo se revela el carácter hereditario y familiar de la afección, o ya, entre sus miembros hay uno o más que presentan trastornos a cargo del hígado.

La ictericia a pesar de ser a veces muy clara, no alcanza nunca el tinte bronceado o verdoso que se observa en las ictericias crónicas por obstáculo mecánico de las vías biliares y en muchos casos su constatación habrá de hacerse en las conjuntivas y en la lengua, donde la coloración es más apercibible y constante.

Las variaciones son raras, siempre de escasa intensidad, y una vez constituida se la observa estable y duradera.

En las orinas de estos enfermos, no se encuentra nunca pigmentos biliares, tan sólo pueden aparecer pequeñas cantidades antes o después de las crisis dolorosas.

La urobilina en cambio, las tiene constantemente, a ella se debe esas orinas de color caoba muy sujetas a variaciones de intensidad; síntoma casi infalible que ya citamos entre los principales.

La hemoglobiuria ligera se suele ver de tanto en tanto.

Las heces son coloridas y sólo aparece decoloración a continuación de accesos dolorosos, acompañándose en este caso, de una acentuación del color amarillo cutáneo, que puede alcanzar el tinte de las de retención.

El bazo por lo general está muy aumentado de volumen y no es raro ver glándulas que alcanzan el

ombiligo y aún los que los sobrepasan, ocupando buena parte del abdomen. Su superficie queda siempre lisa y su forma no sufre alteraciones profundas, como ha sido notado objetivamente y en las autopsias.

Este tumor esplénico constituye por su constancia y dimensiones uno de los caracteres clínicos fundamentales del cuadro morboso que nos ocupa. Veremos de hecho, que en otras formas de ictericias hemolíticas primarias, el bazo no alcanza nunca o casi nunca un volumen tan considerable, ni adquiere aquellos caracteres revelables a la palpación, (aumento de consistencia y a veces dureza casi leñosa), que presenta este tipo clínico.

El hígado de ordinario, no es doloroso a la palpación y raramente muestra alteraciones funcionales, su aumento de volumen es frecuente pero escaso, puede ser asiento de cólicos hepáticos, crisis intensas, o ya de ligera sensación de molestia

Estas crisis dolorosas pueden manifestarse simultáneamente en el hígado como en la región esplénica, otras veces se localizan solamente en el bazo originando verdaderos cólicos esplénicos.

Recordaremos también, que durante estos accesos pueden sobrevrenir vómitos alimenticios biliosos que suelen acompañarse de intensificación de la ictericia y heces más o menos acólicas. Estos

síntomas pueden simular un ataque de litiasis biliar y el clínico deberá basarse en el buen estado general que se mantiene, hasta períodos muy largos de tiempo, para evitar confusión, lo que demuestra una gran adaptabilidad del organismo a la afección, que hizo decir a Chauffard. "Son más bien ictericos que enfermos" y las personas por ella afectadas desempeñan con normalidad sus ocupaciones, aún las que requieren mayor actividad. Los casos que nosotros citamos son de personas que andan a caballo con frecuencia y se ocupan de casi todas las actividades campestres propias de su situación.

El examen de la sangre muestra una anemia generalmente ligera, pero que puede hacerse considerable, llamando la atención, las escasas variaciones que sufre en períodos más o menos largos de tiempo, como es fácil constatar practicando repetidos análisis.

Hay microcitemia y anisocitosis constante.

Especial importancia adquiere la constatación del aumento de hematíes granulosos y disminución de la resitencia globular practicada según los métodos clásicos que describiremos en el capítulo de hematología.

Todos estos caracteres pasados en revista y el

criterio de la frecuencia con que se presentan algunos síntomas, han hecho que muchos autores hayan preferido cambiar la denominación de este tipo por el de: ictericia crónica acolúrica esplenomegálica, propuesto por Krauss y adoptado por Moller, Vaquez, Giroux, Weber, Milani y muchos otros. Cavazza acepta esta modificación y propone personalizar el tipo honrando los nombres de Minkowski y Chauffard.

En efecto, la denominación congénita adoptada por Chauffard no representa en absoluto una realidad, pues sobre 71 casos reunidos de diferentes autores, los síntomas se muestran.

Netamente congénitos o llamados tales	en un 55 %
Por debajo de diez años	” ” 13 ”
Durante la pubertad (de 11 a 18 años).	” ” 10 ”
Durante la juventud (de 19 a 30 años).	” ” 11 ”
En edad adulta	” ” 2 ”
En épocas no precisadas	” ” 8 ”

Puede pensarse sin embargo, que esta enfermedad, que transcurren con tan pocas perturbaciones del organismo y perfecta tolerancia de la mayoría

de sus síntomas, haya pasado desapercibida durante largos períodos de tiempo, para hacerse clara con motivo de una poussée ictérica o que una enfermedad intercurrente permita al médico descubrirla. Así como muchos casos de iniciación tardía descriptos entre los adquiridos, pertenecen ciertamente al síndrome morbosos individualizado por Minkowski y Chauffard y permanecidos ocultos desde el nacimiento.

Otras razones podrían añadirse a las ya citadas, en contra de la antigua denominación. Las formas congénitas según la opinión del mismo Chauffard serían siempre leves y bien toleradas, mientras las que se inician tardíamente, asumen especial carácter de gravedad, debido al hecho de que el organismo no poseyendo los poderes compensativos y sobre todo la actividad hemapoiética que se poseen en los primeros años de la vida, resiente más vivamente la deglobulización crónica a la cual se halla sometida. Ahora bien, si tomamos en consideración los casos que se inician desde el nacimiento o en la primera infancia, encontraremos que no siempre su transcurso es benigno y que por el contrario no son más raros los casos que alcanzan la gravedad de los descriptos como adquiridos, y muy frecuentemente, su evolución se sigue en una intermedia entre casos ligeros y graves.

Sobre 81 casos recogidos de diferentes autores: 51 presentan un estado general bueno; 19 discretos; 5 malos y los otros 6 se desconocen.

Por último, entre los casos iniciados con la vida de los enfermos, se presentan algunos, de curso clínico y caracteres hematológicos idénticos a los tipos descriptos como adquiridos.

Esta forma de ictericia hemolítica congénita, es ciertamente la que se encuentra con mayor frecuencia, y podemos decir, que los casos pertenecientes a este tipo, aún teniendo con las formas adquiridas, la mayoría de sus síntomas idénticos, se distinguen netamente de ellos por su carácter de fijeza y por la perfecta tolerancia que les muestra el organismo. En otros términos, es la ictericia hemolítica mejor compensada entre ellas, abstracción hecha de la ictericia idiopática neo-naturum la que se presenta por su sintomatología y curso con una fisonomía completamente particular.

En esta ictericia de tipo congénito, tan compensada; frente a la destrucción globular más o menos

intensa pero continúa, los órganos hematopoiéticos, se ven obligados a entrar en una ligera hiperactividad funcional, para reparar los daños de la deglobulización, de la que el organismo, por lo general se resiente poco, permitiendo supervivencias de cincuenta, sesenta y más años.

ICTERICIAS HEMOLÍTICAS PRIMITIVAS ADQUIRIDAS TIPO HAYEM-WIDAL

En esta forma, al contrario de lo que sucede en la congénita, de sintomatología constante, la invariabilidad del cuadro es la regla, aunque en una y otra, el síndrome fundamental es el mismo.

En la forma adquirida, el tinte amarillo es menos pronunciado y a veces se reduce a una coloración amarillo-claro de la conjuntiva y de la piel, tanto que en el cortejo sintomático la ictericia adquiere un valor casi secundario. Este síntoma está sujeto a gran variabilidad, al punto que en el mismo enfermo, sufre modificaciones por causas a veces nimias, variaciones de un día a otro y hasta en el mismo día. La emoción y la fatiga la acentúan, mientras el reposo y la vida campestre descansada, la atenúan.

Todas estas variaciones están estrechamente ligadas a fenómenos hemolíticos. Tal hecho, es de

importancia diferencial para con la forma congénita, en éstas hay equilibrio entre producción y destrucción globular y la ictericia nunca halla cambios bruscos; en aquéllas, lo repetimos, el equilibrio hemático es muy inestable y los cambios son frecuentes.

La esplenomegalia es también frecuente en esta forma, pero con respecto a la otra, sus dimensiones son mucho menores y este tamaño sigue un curso paralelo a la intensidad de la ictericia.

Durante los períodos más graves de la enfermedad, el bazo se hace grande y desciende hasta el ombligo y aun aumenta, si a esto se agregan pousées anémicas, soliendo ser dolorosa la presión a ese nivel. En cambio con la mejoría, la reducción esplénica es rápida alcanzando algunas veces un volumen normal,

Las crisis abdominales son frecuentes y muy dolorosas, dando origen a errores de diagnósticos, especialmente con la angicolitis y la calculosis biliar, que motivaron intervenciones en este sentido.

Estos enfermos no tienen ninguna tara familiar de enfermedades epato-esplénicas y el estado general que presentan es más grave que el tipo Minkowski-Chauffard; resienten con preferencia la profunda anemia que se refleja sobre todos los otros órganos y aparatos; la astenia es intensa y se

acompaña de cardiopatías funcionales, tales como soplos anorgánicos, palpitaciones, vértigos, ruidos yugulares, etc., siendo muy predispuestos a las hemorragias. La mayoría son inhábiles para el trabajo y en los períodos de recrudecimiento de la anemia su estado empeora tanto, al punto de hacer temer por su vida. Con el tratamiento, reposo y demás cuidados se restablecen pronto pero siempre sujetos a recaer en la primera oportunidad. En estas alternativas de mejorías y empeoramientos rápidos, debidos a la maravillosa actividad de sus órganos hematopoiéticos, los enfermos consiguen supervivencias frecuentes.

Tales razones han permitido llamar a esta forma adquirida: ictericia hemolítica con anemia grave paroxística tipo Hayem - Widal, denominación que tiene en cuenta el síntoma hematológico fundamental.

Las modificaciones sanguíneas, además de ser factor principal para establecer el diagnóstico diferencial, explica la patogenia y variaciones de estas formas.

La anemia, síntoma constante de la ictericia hemolítica, adquiere un carácter particular y sus recuentos muestran con frecuencia, casos por debajo de 2.000.000 y hasta de 1.000.000 de glóbulos por milímetro cúbico, como puede verse durante las cri-

sis de deglobulización a veces tan rápidas, al punto de hacer perder en pocos días lo que se ganó en varios meses.

El valor globular se encuentra siempre aumentado, carácter que lo acerca a la anemia perniciosa progresiva y lo aleja de la forma congénita de índice globular disminuído.

Tampoco se ve aquí la microcitemia, por el contrario, la macrocitemia es la regla, y la media globular está comprendida entre 8 y 8,4 micrones, cuyos límites están comprendidos entre 4 y 12 micrones, caracterizando una anisocitocis frecuente y manifiesta.

La poikilocitosis se observa especialmente en los períodos de anemia profunda, decreciendo en los de mejoría.

A estos signos de reacción medular deben añadirse; los hematíes nucleados; (normoblastos por lo general que alcanzan hasta un 5 % en el recuento con los leucocitos; los mielocitos (frecuentemente neutrófilos, más raramente eosinófilos o basófilos), pueden llegar a un 6 % de glóbulos blancos; los glóbulos rojos granulosos y los policromatófilos se encuentran en gran número en este tipo Havem-Widal, no sólo durante los períodos de anemia paroxística sino también en los de franca mejoría.

Los leucocitos también sufren alguna variación

cuantitativa y citológica, así vemos los dos casos de Brulé presentar 40.000 ó 50.000 glóbulos, cifras que distan mucho de constituir una norma, pues las variaciones son numerosas.

La eosinofilia entre 2 y 10 o/o representa una particularidad frecuente en la fórmula leucocitaria.

El suero sanguíneo es de un color amarillo-verdoso debido a los pigmentos viliares y urobilina disueltos.

La hemoglobinemia aunque rara, puede presentarse.

La investigación de las hemocinas ha dado siempre resultado negativo (Chauffard, Fiessinger, Oettinger, Chalié, etc.) Solamente se cita un caso de Cantoni y Milani en que había un ligero poder auto e iso-hemolítico

La resistencia globular está muy disminuída, usando el procedimiento de desplasmatización, en cambio lo es mucho menos o puede faltar usando la sangre en total.

Esta comprobación debidas a Widal, Abrami y Brulé constituyen una prueba diferencial entre las dos formas, congénitas y adquiridas.

La auto-aglutinación positiva de los hematíes fué considerada por Widal y sus alumnos de gran importancia diagnóstica, pero hoy aunque se admite la frecuencia, sobre todo en las formas graves, se le ha negado todo valor absoluto.

Los primeros casos pertenecientes a estos tipos fueron descritos por Hayem al lado de otros ciertamente congénitos, después vienen los de Gilbert y Lereboullet, Hynek, Demoller y varios otros, Widal fué el que más llamó la atención sobre esta forma, describiéndola con exactitud y diferenciándola de las otras por medio de nuevos criterios clínicos y hematológicos. Los casos que con mayor o menor exactitud corresponden a este tipo hemolítico son casi 30, de los cuales muchos son tan parecidos al congénito, que Chauffard los consideraba como grado de pasaje entre uno y otros. En la mayoría de los casos, la iniciación es completamente criptogénica, a veces se encuentra como causa ocasional una violenta emoción, o acceso de cólera, baños fríos, esfuerzos físicos; en otros, se recuerda como causa ocasional alguna enfermedad infecciosa; otras consecutivas a hemorragias profundas, tales como las epístaxis, metrorragias, etc.

La época en que aparecen no presenta regularidad alguna y así sobre 20 casos, 7 aparecen en la primera infancia, 4 entre 11 y 20 años, 4 entre 20 y 30 y otros 5 entre 40 y 60 años. Muy frecuentemente antes de iniciarse la enfermedad y hasta desde el nacimiento se comprueba en ellos un estado anémico más o menos pronunciado así como un marcado signo de infantilismo.

En este tipo también faltan los signos de intoxicación biliar, ni se hallan perturbaciones del aparato digestivo imputables a alteraciones hepáticas.

Las orinas, tampoco aquí contienen pigmentos biliares, así como la urobilinuria es abundante y casi infaltable, de tanto en tanto se ha constatado la presencia de hemoglobina en ellas. Las hace intensamente coloreadas y muy ricas en estercobilinas.

A la esplénomegalia puede acompañarse una hepatomeglia siempre menor que la forma congénita.

Hemos descrito los tipos de dos aspectos clínicos que suelen asumir las ictericias hemolíticas primitivas, pero uno y otro tipos no tienen límites precisos; entre ellos existen numerosos casos de transición. En efecto, hemos notado que en la forma congénita existe un equilibrio hematológico bastante estable así como raras crisis de deglobulización; ahora bien, existen numerosos enfermos de esta forma morbosa que bajo la influencia de la apatía o de causa depresiva en general presentan la piel y las mucosas de color intensamente pálidas, sobre un fondo amarillento preexistente, con sínto-

mas cardiopáticos de disnea, palpitaciones, postración general, con bazo e hígado grande y otras manifestaciones sanguíneas cuya clasificación exacta se hace difícil.

Se tratan de casos de transición entre uno y otro tipo.

Esplenomegalia hemolítica — Banti describió con dicho nombre, una enfermedad, probablemente correspondiente a este tipo y cuyos caracteres principales son: 1.º esplenomegalia considerable; 2.º anemia de curso crónico y prolongado, dependiente de una hemolisis exagerada; 3.º ictericia ligera con los caracteres de las hemolíticas; 4.º la hemolisis y en consecuencia, la anemia e ictericia, dependen de una función patológica del bazo; 5.º La curación se hace completa y permanente a continuación de la esplenectomía.

ICTERICIAS IDIOPÁTICAS NEO-NATORUM

La ictericia es sin duda el fenómeno patológico que se presenta con mayor frecuencia en los recién nacidos. Puede ser sintomático, constituyendo una manifestación en el curso de una determinada enfermedad, (obstrucción de las vías biliares, infección, sífilis, etc.), pero en el mayor número de casos es idiopática, esto es; que aparece sin otra mani-

festación como un síndrome morbozo caracterizado, de evolución típica, con síntomas especiales y constantes, generalmente benignos y de rápida desaparición.

Se ha discutido mucho si tal síntoma debía colocarse entre las formas congénitas como querían Bue y Varon, o entre las formas adquiridas como se inclina a creer Chaliier. Es preferible sin embargo, describirlas aparte, en una nueva categoría demostrando en tal descripción las afinidades que tiene con una u otra forma de ictericia hemolítica.

La evolución de esta enfermedad permite dividirla clínicamente en tres períodos. un primer período preparatorio en que aparece en diversas partes del cuerpo una coloración rojiza, (peau facettée); un segundo período de estadio (ictericia) y un tercer período de resolución.

Parece que toda la enfermedad, casi está limitada a la ictericia. No aparece ninguna perturbación digestiva y no se nota la menor señal de intoxicación biliar.

Las heces colorizadas, las orinas sin trazas de pigmentos biliares.

El estado general de estos pequeños enfermitos es bueno y la enfermedad adquiere el aspecto de un breve incidente tintóreo, que pronto desaparece.

La patogenia de esta forma idiopática quedó obscura durante mucho tiempo y fué Gubler quien

primero emitió la idea de incluirlos entre las ictericias hemolíticas primitivas, admitiendo que bajo la influencia de una intensa destrucción globular; el hígado se hace insuficiente a la eliminación de la sustancia colorante sanguínea, la que es retenida en el torrente circulatorio determinando el hemafeismo. A esta interpretación hipotética, se agrega más tarde la demostración experimental de Leuret evidenciando la fragilidad de sus glóbulos. Este autor observó que la disminución de la resistencia del hematíe era más intensa en el período preparatorio en que la piel adquiría un tinte rojizo, comprobando espectroscópicamente la hemoglobina disuelta en el plasma.

Ulteriores trabajos de Sabrazes, Kathlala y Dounay encuentran los glóbulos rojos granulosos y ausencia de auto-aglutinación hemática. Leuret y Masson piensan que tal fragilidad globular debe ponerse en relación con el enfriamiento del neonato, opinión combatida por Widal, Abramí y Brulé, puesto que si el frío puede tener una acción hemolítica, no puede explicar el aumento de la fragilidad del glóbulo.

Kathlala y Dounay creen que el feto, en el seno materno, no necesita sino una débil resistencia globular y tal estado subsistiría hasta el momento de nacer, tendiendo a adaptarse una vez caído al me-

dio exterior. así se explicaría la ictericia precoz y su rápida desaparición.

Cavazza ha dado de ésto, una explicación más sencilla y cree que la ictericia sólo es debida a la reabsorción de los hematómas llamados tumores del parto y las experiencias en animales a quienes les produce intensos hematómas, parecen reproducir la ictericia; quedó sin embargo en pie, la explicación de la fragilidad y alteraciones de los hematíes que la sangre de estos enfermitos presentan.

Las ictericias idiopáticas de los neonatos deben tener una patogénia semejante a la forma congénita adquirida de la ictericia hemolítica.

CAPITULO III

ETIOLOGÍA

Los conocimientos que poseemos sobre la etiología de estas ictericias hemolíticas son demasiado escasos y no contribuyen gran cosa a su patogenia. En muchos, se encuentran algunos factores que aparecen desde la anamnesis asumiendo caracteres de importancia al punto de citarlos entre los determinantes. Otros en cambio, se muestran completamente desprovistos tanto de estos factores causales como ocasionales y por su origen parecen solamente ligadas a la enfermedad que ha hecho estallar los síntomas.

Más oscuro aún, son los mecanismos íntimos por las cuales, algunas causas que de ordinario originan ictericias ligeras o fugaces, se siguen otras, de una ictericia crónica y se acompañan de lesiones globulares particulares que no habían tenido hasta entonces o por lo menos no había aparecido ninguna manifestación apreciable.

Diremos en primer lugar que en las formas con-

génitas, el factor hereditario es el mas constante, entre las causas predisponentes y por su importancia merece citarse en primer término.

En más de la mitad de los casos la herencia es evidente, ya sea entre ascendientes directos o indirectos, ya entre colaterales, y son frecuente los casos en unos o varios miembros de la misma familia de un enfermo, están afectados de una ictericia crónica de curso semejante al presentado por él; otros, llaman al atención los trastornos ligeros o graves a cargo del hígado o bazo que se ven entre los parientes; por fin otros, los más, tienen allegados artríticos o gotosos.

No tenemos datos seguros sobre si la heredo-sífilis puede constituir un factor o aún da, entre sus variadísimas manifestaciones las de la ictericia que nos ocupa. Hayem y Guizzetti han encontrado la sífilis o sus manifestaciones en algunos casos y hacen resaltar su importancia. En contra de estas afirmaciones se hallan la mayoría de los autores, quienes en todos los casos citados por ellos, la lúes ha sido excluída clínicamente y con los modernos métodos suerodiagnósticos.

El factor familiaridad, aunque en muchos casos su constatación escapa a la observación, ha dado el nombre al tipo clínico propuesto por Chauffard y aceptado en un principio, de esplenomegalia fami-

liar, pero que hoy se tiende a modificar por el de ictericia crónica acolúrica esplenomegálica, tipo Minkowski-Chauffard (Moller, Vázquez, Giroux, Weber, Milani, Cavazza, etc.)

La edad en que aparecen, justificando su denominación de "congénita", es la del nacimiento, aun para aquellos casos que sólo se hacen aparentes en la infancia y en la juventud. Otros y en número también crecido, descriptos como congénitos se muestran en la primera infancia, más raros en la segunda y son excepcionales los que están por encima de ella.

Por el contrario, la forma adquirida no tiene estos límites, su aparición en los niños no es tan frecuente como en la juventud y aún más en la edad adulta, como lo muestra el siguiente cuadro sobre numerosos casos citados de este tipo, cuyo diagnóstico fué establecido:

Entre 0 y 10 años.	en un 10 %
" 10 y 20 "	" " 15 "
" 20 y 30 "	" " 34 "
" 30 y 40 "	" " 13 "
" 40 y 50 "	" " 10 "
" 50 y 60 "	" " 7 "
Más allá de los 60 años.	" " 2 "
Epocas no precisadas	
por los autores.	" " 7 "
El sexo no tiene importancia seria, pero las es-	

tadísticas mantienen un cierto equilibrio con tendencia a prevalecer en el sexo masculino en la forma congénita, al punto que sobre 94 casos, 65 se trataban de aquel sexo. El tipo adquirido de Hayem-Widal tiene preferencia estadística por el femenino.

La profesión o género de vida no parece tener influencia etiológica evidente y entre los casos referidos encontramos próximamente igual cantidad de empleados, domésticos, jornaleros, etc.

Tampoco adquiere importancia el factor alcoholismo, tabaquismo, genésico ni diatético.

De todos estos factores de predisposición vemos que solamente alcanza lugar proeminente el de la herencia y familiaridad siendo los demás de orden secundario.

Entre las causas ocasionales que para las formas adquiridas prevalecen, para las congénitas su importancia es un tanto disminuída y sólo alcanza gran valor cuando descubren una enfermedad preexistente.

En un primer grupo colocamos las enfermedades infecciosas. Este factor es causal en las ictericias hemolíticas secundarias; en efecto, muchos gérmenes patógenos vehiculizados o no, en un orga-

nismo enfermo, pueden dar lugar a eritrolisis con la consiguiente aparición de la ictericia, pero su curso se hace en forma distinta que en las primitivas adquiridas donde las anemias profundas, las poussées frecuentes, la cronicidad, y las fórmulas sanguíneas, permiten siempre diferenciarlas

Entre las enfermedades infecciosas observadas, están la meningitis, fiebres eruptivas, (escarlatina, viruela) fiebre tifoidea, albuminurias, abscesos y otras.

Las causas tóxicas constituyen un complemento de las anteriores, desde que son las toxinas los elementos mortificantes por excelencia de los bacterios, en las infecciones; también citaremos las exotóxicas (ingestivas) o auto-tóxicas (que resultan de trastornos fisiológicos especialmente digestivos, musculares, etc.)

Gilbert y Lereboullet cita un caso cuya aparición parece tener correlación con un enfriamiento, factor etiológico éste, que hemos visto ya determinar frecuentes y rápidas recaídas en el curso de las ictericias.

En 9 casos sobre 31, la ictericia parece haberse desarrollado consecutiva a procesos anemizantes y sobre todo hemorragias. La ictericia hemolítica precedida de un estado anémico, demuestra clara-

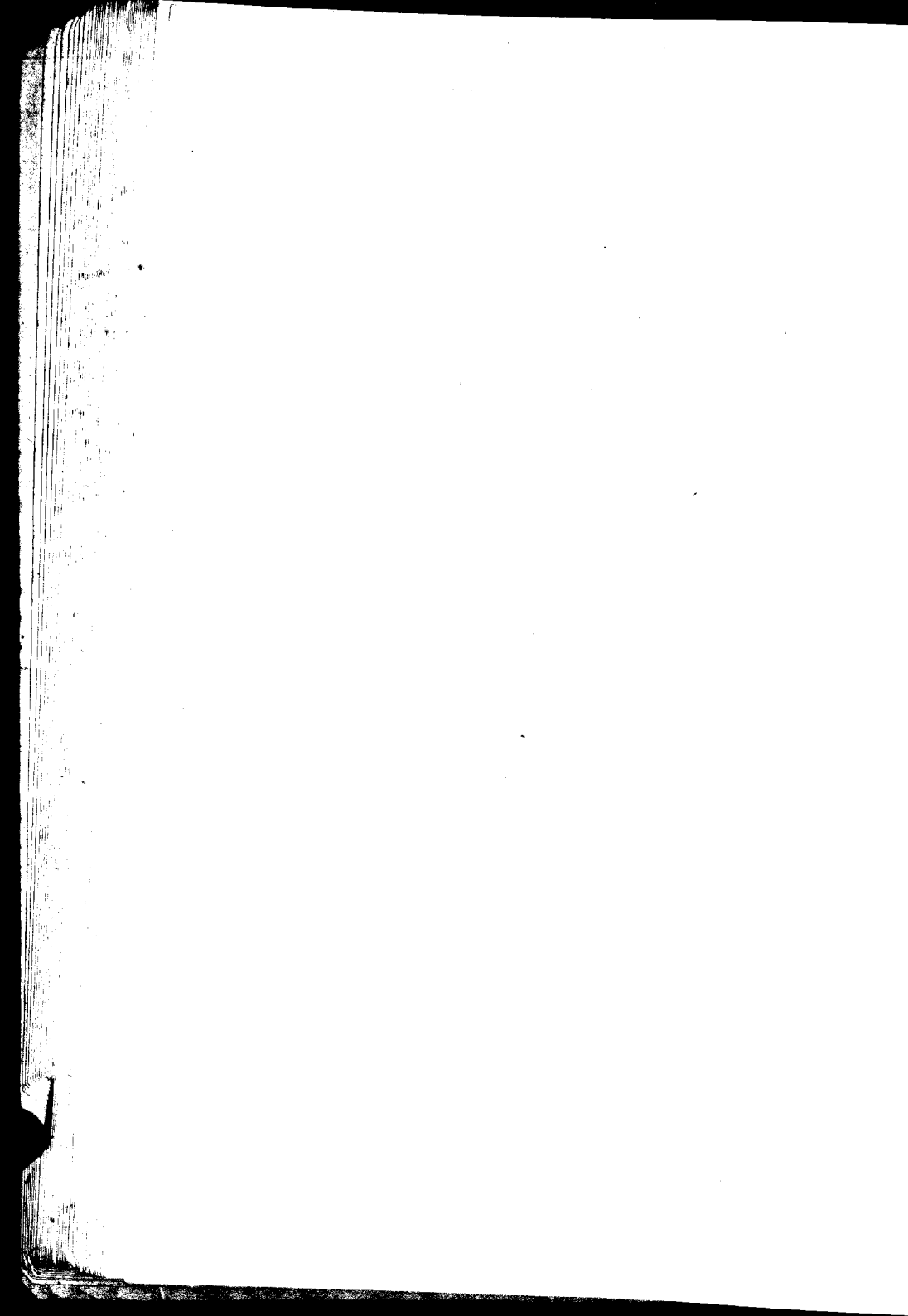
mente el vínculo que la une a ciertas alteraciones de la crisis sanguínea.

Los trastornos nerviosos y especialmente los emotivos tienen un mecanismo obscuro, como factores ocasionales, pero son reales y no es raro ver despertar la ictericia consecutiva a sustos y cólera. Este factor, que sabemos tiene un valor absoluto en aquellas formas emotivas simples, al punto de producir ictericias instantáneas pero de corta duración, se explican claramente. No podría explicarse en igual forma el origen de una ictericia hemolítica crónica, acompañada de lesiones esplénicas y sanguíneas como los casos citados de Marchiafava y Nazari que duraron largos años; se trata puramente de hipótesis a los cuales por ahora, falta toda prueba experimental.

Mayor complejidad parecen encerrar los factores embarazos, puerperios, menstruos, etc.; observados con frecuencia.

Por fin, gran número de ictericias hemolíticas congénitas aparecen en forma absolutamente criptogénica. Tales, entre otros, el caso citado por Cavazza, de una madre que desde el nacimiento de su 5.º hijo le aparece con la piel amarillenta, notándole ella misma, una dureza a la izquierda en el abdomen que hacía saliencia cuando el niño lloraba, fenómeno que no había advertido en los otros hijos habidos anteriormente.

La ictericia hemolítica primitiva en buen número de casos, es verdaderamente primitiva y congénita, sin que pueda imputarse su aparición a causa determinante alguna. En otro grupo ella aparece por causas parecidas a las que pueden producir ictericias hemolíticas secundarias, la primera es propia del tipo Minkowski-Chauffard y la segunda del Hayem-Widal.



CAPITULO IV

PATOGÉNIA

La dificultad que encuentra el que pretenda idear un mecanismo patogénico capaz de explicar contemporáneamente todos los síntomas de las ictericias hemolíticas, es tan grande que la mayor parte de los autores que se han ocupado se limitan en sus trabajos a referir la sintomatología clínica, evitando afrontar el problema de la patogenia o refiriendo las distintas hipótesis formuladas, sin embarcarse en ninguna de ellas.

La naturaleza infecciosa o tóxica de estas formas morbosas ha sido sostenida por varios autores.

Hayem emitió la primera teoría, sospechando que se tratase de una ligera infección intestinal, capaz de repercutir sobre el hígado y el bazo, produciendo en ellas lesiones crónicas; en efecto, cultivando trozos de estas glándulas había conseguido aislar un diplococo capsulado.

Ulteriores observaciones, en particular las aná-

tomo-patológicas negaron valor a las teorías de Hayem y a la de Gilbert que surgieron poco después. Posteriormente Hayem mismo cambia de ideas y considera a la ictericia hemolítica primitiva como una manifestación heredo-sifilítica, opinión ya manifestada en 1902 por Bartlow, Schaw y Guizzetti últimamente, quien señala antecedentes anatómo-patológicos específicos en parientes de estos enfermos, cuya autopsia tuvo oportunidad de efectuar. A estas investigaciones se oponen las de Rosenfeld, quien jamás pudo encontrar lesión alguna, ni aún por los medios de investigación más modernos.

El concepto de la naturaleza infecciosa reaparece con Clauss y Kalberlak, para ellos se habría determinado una especial predisposición o diátesis biliar de naturaleza tóxica o infecciosa. Strauss afirma tratarse de una angiocolitis crónica con repercusión hepática, como probarían las observaciones de Ehret y Stolz, sobre infecciones biliares experimentales.

La naturaleza toxémica fué sostenida por Bouchan, Gibbon y Moller; se trataría de tóxicas intestinales absorbidas por la sangre, ocasionando hemólisis por una parte y provocando trastornos hepáticos por otra, causas de las perturbaciones funcionales.

Citemos por último, la reciente suposición de Rossi, quien la atribuye a una peri-angio-colitis de origen esplénico.

Las dificultades de estos problemas patogénicos resaltan cuando los autores con incistencia fundan sus teorías sobre la existencia de trastornos funcionales de las células hepáticas, cuya demostración práctica no ha podido constatarse y que hacen contraste con la usencia de todo signo clínico de alteración funcional del hígado.

Aloysius y Ernesto Pic piensan, se trate de una paracolia, o una insuficiencia congénita de la célula hepática a la eliminación normal de la bilis. Jacob y Sabareanu recurren al concepto de la transmisibilidad distrófica hereditaria ideada por Landouzy; Heyne atribuye a la incapacidad de la célula hepática para retener el hierro, el cual vehiculado por la sangre se depositaría en otros órganos, determinando sus alteraciones.

Starkieviez piensa que la causa inmediata de la ictericia consiste en la policolia o pleicromia que sigue a la gran cantidad de material hemoglobínico que llega al hígado, la densidad y viscosidad aumentada de la bilis pleicrómica facilitarían a la es-

tásis biliar y el pasaje de los pigmentos desde las vías biliares a las sanguíneas y linfáticas.

„Iguales opiniones expresan Vaquez y Aubertin, consideraciones tanto más dignas de tener en cuenta cuanto estos autores son de los que mejor han estudiado la anatomía-patológica de la ictericia hemolítica. Ellos encontraron, en autopsias de enfermos muertos durante el acto operatorio, una hipersecreción biliar y la presencia de cálculos o arenillas biliares en la vesícula, lo que los llevó a decir que: “Si la causa primera de la ictericia hemolítica reside en la destrucción de la sangre, la causa inmediata consiste sin duda, en un estado hiperfuncional de la célula hepática; puede existir efectivamente una hiperhepatía biliar, del propio modo como existe una hiperhepatía glicogénica, y la ictericia hemolítica resultaría una ictericia por hiperhepaia”, y luego “La alteración sanguínea debe ser considerada cronológicamente ,aunque desconocida, como primitiva; las lesiones del tejido hemolítico (bazo) y biligénico, (hígado) como secundarias, y las lecciones del tejido hematopoiético (médula ósea) como de reacción”.

Wildal, Abrami y Brulé creen poder excluir que la ictericia hemolítica primitiva dependa de una lesión del hígado, por una serie de razones clínicas, anatómicas y experimentales.

Desde el punto de vista clínico, dicen; el hígado

no ha mostrado nunca o casi nunca estar comprometido. Así es que no se ha descubierto ningún síntoma de insuficiencia hepática pura, tales como la hipoazouria y glicosuria o levurosuria alimenticia, ni es admisible que la urobilinuria constituya un signo de insuficiencia hepática.

En cambio, constantemente se encuentra un síndrome anémico, que en algunos casos alcanza el grado de una anemia perniciosa progresiva frente a la cual, la ictericia parece deba pasar a segundo grado.

El paralelismo entre hipoglobulia e ictericia es neto, la ictericia crece o disminuye de intensidad con el aumentar o disminuir de la deglobulización y puede desaparecer cuando el número de los hematíes alcance a un grado normal. Sin embargo, la disminución del número de glóbulos rojos de ordinario persistente no obstante los signos de una activa e incesante regeneración sanguínea, esto prueba la continuidad de la destrucción globular y la persistencia de la ictericia.

La resistencia globular permite revelar siempre su disminución frente a las soluciones salinas o cualquier suero o sustancia hemolizante.

Las poussées agudas hemoglobinúricas y hemoglobinémicas sin otros trastornos generales, apoyan el concepto de que la destrucción por fragilidad

globular constituya la causa fundamental de la ictericia hemolítica.

Nunca se observan los signos de intoxicación biliar; tales como pruritos, bradicardia, trastornos nerviosos, etc., ni aún en aquellas icterias que por su intensidad y duración se aproximan a las de retención. En otras palabras el cuadro clínico trascurrir como si se tratara de una colemia puramente pigmentaria, sin que ningún fenómeno demuestre la retención de todo otro componente de la bilis, particularmente las sales y ácidos biliares.

Desde el punto de vista anatómico, para Widal, Abramí y Brulé, el hígado siempre se muestra indemne, sin vestigios de angiocolitis ni de cirrosis y con absoluta permeabilidad canalicular.

La intensidad de estas vías se ha podido constatar además de en la autopsia, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, ya con fines terapéuticos, ya por errores de diagnósticos.

La presencia en estas vías, de cálculos biliares son una consecuencia y no una causa de la ictericia y ésta persiste no obstante el drenaje de las vías biliares.

Las investigaciones experimentales llevan también a pensar que la ictericia consecutiva a destrucción globular sea hematógena. Y de hecho, las experiencias de Widal, Abramí y Brulé con los diver-

Los venenos hemolíticos excluyen la posibilidad de que la pleiocromía pueda determinar una estasis biliar intrahepática. Ellos piensan que la pleiocromía debe considerarse más bien, como una consecuencia que una causa de la ictericia.

Tarchanoff y Vossius, inyectando en la circulación biliar bilirrubina, vieron que ellas se eliminaban en gran parte por la misma vía natural. La pleiocromía, en resumen, sería para Widál y su escuela un índice de la eliminación por parte del hígado, de los pigmentos biliares preformados y circulantes en la sangre.

Von Krannahls considera el bazo como primitivamente enfermo y que los productos tóxicos por él elaborados determinan lesiones del hígado y la sangre cuya última consecuencia es el establecimiento de la pleiocromía.

Chauffard llegó a la conclusión de que en el parénquima esplénico, continuamente se pone en libertad una gran cantidad de pigmentos de origen sanguíneo y que este pigmento llevado al hígado por la vena hepática, sufre una detención en su trama capilar intra-globular y provoca la secreción de una bilis pleiocrómica, cuya probable reabsorción se

muestra por el pasaje de una cierta cantidad de pigmentos biliares al suero.

Al bazo se le ha atribuído un papel causal (Minkowski), en estas formas congénitas. Su volumen sufre variaciones de tamaño conjuntamente con las de tinte icterico y la anemia; esta relación es tan estrecha que ha llegado a decirse que: ictericia, anemia y esplenomegalia, constituyen un tipo especial.

Como causa de la destrucción globular, muchos autores discuten y rechazan la hipótesis de una esplenomegalia emolizante, como lo habían admitido Minkowski y Chauffard; la de una infección por los resultados negativos de los numerosos cultivos efectuados, de material esplénico; la de una intoxicación gastro-enterica de los que nunca encontraron signos clínicos; la de parásitos intestinales que no fueron nunca constantes; la de la sífilis hereditaria cuyos síntomas no observaron nunca.

Ellós más bien conceden gran importancia a una predisposición congénita o hereditaria de los glóbulos rojos, a destruirse fácilmente bajo la acción de causas particulares, que en mayor número aparecen indeterminadas y desconocidas. Se trataría (Widal) de una distrofia congénita de los glóbulos rojos de una especie de degeneración hemática, transmisible hereditariamente.

Es particularmente interesante el examen de la médula ósea, punto donde el organismo se defiende de la deglobulización. Allí es donde el mecanismo fisiológico se muestra más alterado, y éstas glándulas en hiperactividad multiplican su labor, para reparar las pérdidas, normal y patológica, indispensables al sostenimiento de la vida.

El acúmulo de hierro en las glándulas, (hígado, riñón, bazo, etc.) probaría que la destrucción globular es real y estos órganos a excepción del bazo, desempeñan el papel puramente pasivo de eliminación de los pigmentos biliares preformados circulantes en la sangre.

Ultimamente Widál ha hecho renacer una hipótesis, basado en los antiguos conceptos sobre la transformación extra-hepática de la hemoglobina en pigmentos biliares, (Muller, Kunde, Moleschott Leyden, Minkowski y modernamente Feuille). Estos conceptos de la formación de la bilis en tejidos variados, como extrabasados sanguíneos (Virchow, Langhan, Quinke), o exudados hemorrágicos (Bard, Froin, Sabrazés, Guillaín, Troissier, etc) están basados en hechos probados. Ciertamente no

existe ninguna prueba directa y segura que los pigmentos biliares formados in-situ, sin la intervención del hígado puede determinar una ictericia; ni los argumentos aducidos por los sostenedores de este origen an-hepatógeno del pigmento biliar causante de la ictericia hemolítica, pueden resistir a una crítica severa. Ante todo, las premisas que dichos autores ponen como base de argumentación, no constituyen hechos demostrados y por el contrario muy discutibles) Tal es la siguiente proposición de Widal: "La experiencia ante la clínica ha probado la existencia de las ictericias hematogénas. Se ha realizado la ictericia on venenos sanguíneos tales como el Hidrógeno Arseniado, el toluilen-diamino, etc. Retornando al estudio de la ictericia hemolítica experimental, nosotros hemos podido asegurar que las reacciones hematológicas se muestran idénticas, a las observadas en el hombre en curso de ictericias hemolíticas por fragilidad globular y diferenciándose por el contrario esencialmente de las que realiza la ictericia por retención experimental.

No podemos convenir con Widal, dice Cavazza, al considerar como hematogénas las ictericias que siguen a la sumministrazione de los venenos sanguíneos por ellos empleados. De las experiencias verdaderamente clásicas de Afanassiew, Epinguer y

más recientes de Vast y Joanovics resulta perfectamente evidente, clínica e histológicamente, que las sustancias tóxicas hemolíticas acarrearán modificaciones tales en la crisis biliar y signos tan manifiestos de obstáculos al deflujo de la bilis en los capilares biliares; que constituyen una de las pruebas más evidentes de la parte preponderante que corresponde al hígado, en estas ictericias hemolíticas tóxicas.

En estos últimos tiempos Casoni, expuso el resultado de sus investigaciones experimentales sobre la patogenia de las ictericias hemolíticas primitivas, con preferencia respecto al momento etiológico que determina la fragilidad globular.

Se propuso estudiar, si algunos productos del recambio orgánico, que a veces, en condiciones normales o patológicas circulan en la sangre en mayor o menor cantidad, pueden provocar experimentalmente una disminución de la fragilidad globular.

Los trabajos de Casoni fueron hechos empleando la leucina, tirosina, indol, escatol, urea y acetona, en inyecciones endovenosas a animales (perros), con cuyos sueros se había isotenido la solución.

La leucina, tirosino, el indol y el escatol, subs-

tancias poco solubles aún en soluciones salinas saturadas de 20 c. c., no determinaban fragilidad globular. Tampoco la urea, que in-vitro tiene una gran acción globulicida (Froin), in vivo aún en dosis muy alta no produce disminución y por el contrario se ha notado un ligero aumento de dicha fragilidad.

La acetona en cambio, la produjo constantemente y de una manera proporcional a la cantidad inyectada, con ligeros descensos de la resistencia globular mínima, media y máxima.

Según estas experiencias, podría pensarse que la acetonemia, a lo menos en algunos casos, pueda ser causante de ciertas características cuya etiología es muy oscura. Digamos sin embargo, que los autores nunca han constatado signos de acetonemia en casos de ictericia hemolítica primitiva.

Cavazza en una primera serie de investigaciones para ilustrar la patogénia que nos ocupa, provocaba derrames hemáticos en perros y anotaba con detalles la evolución de la enfermedad, de cuyos resultados llega a lo siguiente. "La transformación que la hemoglobina in-situ sufre en diversas partes, no alcanza a producir una ictericia generalizada anhepatógeno en el sentido clínico de la palabra.

La ictericia fugaz y por lo general ligera, que

se manifiesta a continuación de la solución de co-
piosos extrabasados sanguíneos, tienen siempre
por causas la transformación de la hemoglobina,
que llevada por la circulación al hígado, sufre en
este órgano”.

En una segunda série, experimentando sobre la
permeabilidad de la vesícula biliar de los animales
con ictericias hemolíticas provocadas, le permite
decir: “He podido encontrar, que el pasaje de los
pigmentos biliares a través de la pared vesicular,
sucede mucho más rápidamente en animales so-
metidos a la acción de sustancias hemolíticas,
especialmente si estas son fuertemente tóxicas
que en los animales que se hallan en condiciones
fisiológicas”.

Quedaba por ver, si este aumento de permeabi-
lidad se debía imputar a un aumento de la concen-
tración de la bilis o a modificaciones histológicas
de la pared vesicular. Al efecto sus experiencias
crioscópicas sobre la concentración molecular de la
bilis de animales con hemólisis experimentales, le
hicieron pensar: “Que de la bilis modificada a con-
tinuación de inyecciones por sustancias hemolí-
zantes no sufre grandes oscilaciones y se mantie-
ne entre un límite aproximadamente fisiológico”.

Cavazza señala marcada importancia a las nu-
merosas investigaciones histológicas sobre el hígado

do y el bazo efectuadas por él en animales; concluyendo que A cargo de los elementos celulares del hígado encontró muy escasas lesiones en sus células parenquimatosas, aún en aquellos en que se usaron sustancias fuertemente tóxicas. Pudo descubrir la presencia dentro de las células hepáticas, de gránulos de tamaño variable de pigmentos hemáticos amarillentos y en las células de Kupffer, la frecuente inclusión de hematíes sanos o fragmentos; 2.o En los basos sanguíneos observó siempre una intensa hiperemia, tanto más fuerte cuanto más enérgico era el tóxico y cuanto más agudala intoxicación, con dilatación de los capilares intra-acinosos; 3.o En los vasos biliares no había lesiones microcópicas aparentes, pero en el microscopio se manifestaba una constante ectasia de los capilares biliares; 4.o En el bazo era siempre muy evidente la naturaleza espodógena del tumor, con intensos fenómenos de eritrolisis y eritrofagocitosis.

El derrame de la bilis en la circulación, en la ictericia hemolítica experimental, depende pues de una estasis biliar, la cual a diferencia de lo que sobreviene en las ictericias por obstáculos mecánico al deflujo de la bilis, se manifiesta en relación a la vía interacinososa, a causa de la modificación cualitativa y cuantitativa de la bilis.

Si es imposible en el estado actual de nuestros conocimientos, determinar la causa principal de la cual dependen la fragilidad globular, tanto que se debe siempre permanecer en el campo de la hipótesis que no han recibido todavía sanción experimental ni histo-patológicas. Queda indudable que ésta labilidad particular del hematíe constituye la base principal de ella y de la cual depende como manifestación clínica definitiva, la ictericia. Pero cualquiera sea ella la causa que determina la destrucción hemática: tóxica, infecciosa, física o también una anormal labilidad criptogenética del glóbulo rojo, se debe pensar que a tal eritrolísis debe acompañarse necesariamente un gran aumento del material hemoglobínico que por medio de la sangre alcance al hígado en donde es elaborado y sufre la conocida transformación pigmentaria.

Estas opiniones parecen resultar de las experiencias de muchos autores, observando como labilis que se elimina a continuación de una hemolisis tumultuaria y anormal presenta alteraciones tales de su crisis, que su curso a través de las vías normales de eliminación, se vé a veces seriamente obstaculizado.

El significado de la esplenomegalia y la pato-

génia que en ete proceso correponde al bazo es algo más clara hoy, desde que se conocen mejor las alteraciones anatómo-patológicas.

Ya hemos dicho de paso que algunos autores y particularmente Minkowski, Von Krannahls y Chauffard pensaron que las modifiaiones esplénicas fueran primitivas y que de esto dependía la destrucción globular. El bazo tendría para estos autores una función eritrolítica en esta enfermedad, mucho mayor que la que ya no se discute, desempeña fisiológicamente.

Dice Bulrich: "Que el bazo es destructor de glóbulos rojos, no queda duda, la experimentación fisiológica y la esplenetomía en seres humanos han comprobado que después de ellas, hay un aumento de los hematíes y de la riqueza hemoglobínica en la sangre, por otra parte la cantidd de pigmentos bilires del hígado disminuye".

¿Pero, es que en las ictericias hemolíticas, este poder destructivo esplénico está exagerado al punto de ser el causante de la anemia como parece indicar el considerable aumento del volúmen o es la destrucción globular que provoca la esplenomegalia?".

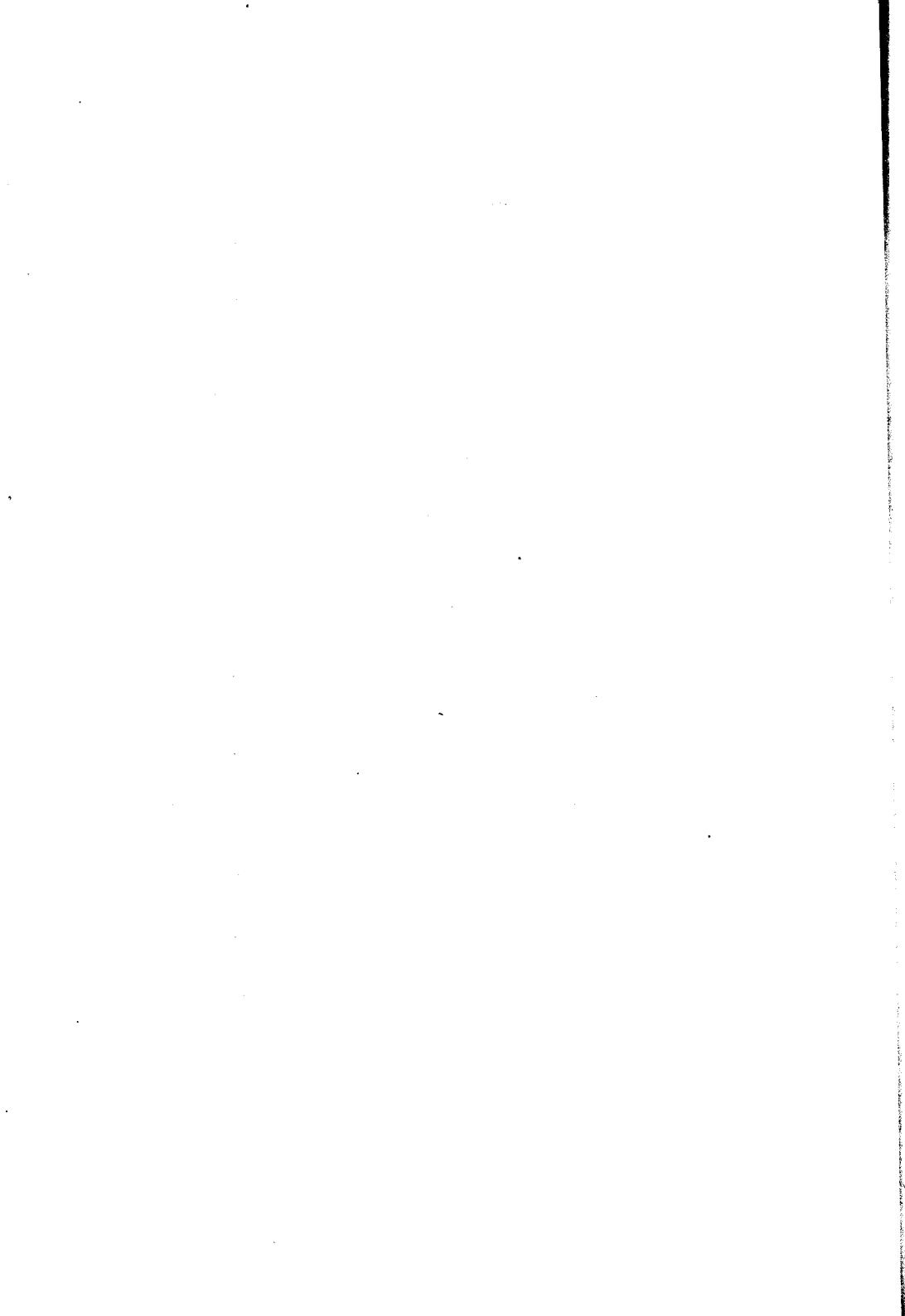
Queda pues a pesar de todo, la duda de si en la ictericia hemolítica hay una hiperesplenía activa o pasiva, causa o consecuencia de la activa des-

trucción globular que se observa en el bazo, en esta afección”.

Algunos autores, con preferencia la escuela italiana, son partidarios de una esplenomegalia hemolizante y así vemos que Banti llama, “esplenomegalia hemolítica”, a una afección que seguramente pertenece a las ictericias hemolíticas primitivas, y que aconseja tratarla con la esplenectomía.

Sin embargo, hoy el concepto más difundido y casi universalmente aceptado, es el de la pasividad glandular, y se considera la esplenomegalia como secundaria, consecuencia de la faz hemolítica, (post-hemolítica de Micheli) y no hemolizante. Los hechos clínicos y las pruebas anátomo-patológicas están de este lado como pasa en las ictericias hemolíticas congénitas, aunque excepcionales, sin esplenomegalias y con el aspecto de su tejido macro y microscópicamente, análogo al de tumor espodógeno.

Esperemos pues, que nuevas investigaciones hagan desaparecer esta disparidad de opiniones.



CAPITULO V

ANATOMIA PATOLÓGICA

En estos últimos años, el número de las necropsias efectuadas, han enriquecido considerablemente los escasos conocimientos sobre la anatomía patológica de las ictericias hemolíticas primitivas. Enfermedad de evolución crónica, produce una longevidad imposible de seguir todo su curso; si a esto se añade los numerosos casos, que pasan desapercibidos, así como las escasas autopsias efectuadas, nos imaginaremos las dificultades que han debido subsanar los que se ocuparon de este asunto.

La primera autopsia que se cita fué efectuada por Caselli y descripta por Guizzetti en 1884; se trataba de un enfermo cuya historia clínica había hecho detalladamente el médico de cabecera: Desde su nacimiento presenta su piel de color icterico, además tiene engrosados su bazo e hígado; en mucho mayor proporción el primero que el segundo. La ictericia no desapareció nunca, sus deyecciones eran oscuras y su orinas urubilinúricas; el crecimiento se hacía normal pero su constitución

permaneció siempre débil. Muere a los 24 años. La autopsia muestra trasudación pleural y abdominal. Lesiones visiblemente tuberculosas en un vértice pulmonar, el resto edematoso. Corazón de paredes muy flácidas. Bazo de una longitud de 24 cms., 12 ctms. de ancho y 5.02 ctms. de espesor; pesa unos 675 gramos, es de consistencia dura y al corte su superficie es uniforme, su vasos llenos de sangre que se escurren fácilmente esprimiéndole, al punto de reducirlo a un tercio de su peso.

Hígado de forma y consistencia normal, pesa 1.270 gs., sus vasos biliares ingurjidos; por el contrario, los sanguíneos contienen poca sangre. Hay cálculos en la vesícula biliar. El resto de las vísceras no tenían nada de particular a excepción de una isquemia casi absoluta.

Respecto al exámen anatómo-patológico no se llega a conclusión alguna, pues los prosectores creían habérselas con un caso de leucemia, y se concretaron a decir, que no se encontraron lesiones que indicaran tal enfermedad.

En 1904 muere otro miembro de la familia afectado de ictericia hemolítica congénita, cuya cuadro sintetizado es: ictericia de nacimiento; un voluminoso tumor esplénico y una anemia pronunciada. A los 18 años los síntomas anémicos se muestran al punto de tener que abandonar sus estudios. Heceas ricas en bilis. Orinas de color caoba.

La autopsia muestra una anemia generalizada muy intensa; con degeneración grasa del miocardio e infiltración grasa del hígado.

Bazo (de 652 gs. de peso), con numerosos infartos anémicos antiguos y recientes; su pulpa es uniformemente rojo-vinoso fuera de los focos de infarto; no se observan los folículos. Vasos esplénicos sanos. Médula ósea de color rojo púrpura y de consistencia blanda, sin vestigios de degeneración grasa.

Al exámen microscópico, el bazo presenta las mismas lesiones que las de las anemias esplénicas y enfermedad de Banti. En el hígado existe la ya citada infiltración grasa y una siderosis manifiesta. En la médula ósea una integridad de la série leucocitaria y un aumento de los normoblastos del tipo especialmente megaloblasto. Luego describe unas masas sarcomatosas en las vértebras a tipo benignos, independientemente de la enfermedad.

Como vemos, de estos estudios no sale ninguna luz que sirviere a iluminar la sintomatología clínica, observada en el enfermo en vida. Preciso es llegar a Minkowski, el primero que pone en evidencia la relación que hay entre los síntomas y las lesiones anátomo-patológicas del cadáver. Estos hechos fundamentales, hoy confirmados por la mayoría de los autores se resumen en lo siguiente. Au-

sencia de cualquier signo de cirrosis o de alteración microscópica del hígado y de las vías biliares; ligera acumulación de pigmento de origen hemático en la célula hepática, especialmente en la región central del lóbulo hepático, (tal pigmento daba la reacción de fierro lo que indujo a pensar al autor sobre la probable naturaleza hemolítica de la enfermedad); ligera infiltración grasosa de algunas células parenquimatosas del hígado que él atribuyó, más a fenómenos secundarios sobrevenidos, que a enfermedad preexistente; presencia de cálculos y de bilis densa en la vesícula biliar y heces fuertemente coloreadas.

En el bazo, muy ligeras eran las lesiones histológicas anotadas y el hecho primordial consistía en una intensa hiperhemia de su parenquina.

Los riñones eran asiento de enorme acumulación de pigmentos ocre, de naturaleza hemática, conteniendo grandes acumulos de hierro.

Vaquez, Giroux y Aubertín, efectuando la autopsia de una mujer estudiada por Hayem, afectada de ictericia hemolítica del tipo Minkowski-Chauffard, muerta a consecuencia de una intervención operatoria para esplonectomizarla con fines terapéuticos, hacen la siguiente relación: En el bazo, extraído durante la operación se observa a pequeño aumento su pulpa enormemente conges-

tionada, a cuya única causa se debe la hipertrofia del órgano; no presenta esclerosis ni hipertrofia de los corpúsculos malpighianos, ni degeneración mie-loidea. El número de corpúsculos parecen disminuídos, pero esto es solamente aparente y debido al aumento de volumen de la pulpa que los separa. Histológicamente es normal y sólo se nota un ligero espesamiento de los capilares arteriales. La pulpa esplénica llena de sangre presenta aquí y allí grandes senos enormemente dilatados y abarrotados de glóbulos rojos; la mayor parte de los hematíes parecen normales, tanto por su forma como por su afinidad tintórea y no se revelan fenómenos intensos de macrofagia. El pigmento férrico está esparcido escasamente. Los polinucleares y los detritus nucleares son relativamente raros. Los sanos menos llenos de sangre, dejan ver mayor cantidad de macrófagos; de un lado se vén las células endoteliales tumefactas y vesiculosa, en otras se observan, al lado de los glóbulos rojos normales, detritus globulares de volumen más o menos grande, libres o agrupados pero no contenidos en los macrófagos, los que en cambio se observan en el interior de los senos, cargados de pigmentos y de los detritus ya citados.

Los ganglios mesentéricos están también congestionados pero en menor grado. Presentan una ligera hiperplasia de la substancia medular y par-

particularmente en los senos, figuras de macrofagia evidente. En los folículos periféricos la hiperplasia es menor.

La médula costal muy roja y extremadamente activa, contiene gran número de hematíes nucleados con figuras de expulsión nuclear cariocinéticas. Los mielocitos y polinucleares son bastante numerosos. Se trata pues de una médula ósea en plena reacción

El hígado, de volumen normal, pesa 1.450 gs., no presenta ni angiocolítis ni cirrosis; sólo alrededor de algunos canalículos biliares de los espacios portas, existe un anillo de tejido conectivo ligeramente espesado.

El carácter esencial presentado por este hígado consiste en el enorme acúmulo de pigmento férrico en todas las células hepáticas. Trátase de un pigmento de color ocre, dispuesto en gránulos que en la célula no dejando visible más que el núcleo. Las células de la periferia periportal están mucho más cargadas de pigmentos que las otras, de manera que con pequeño aumento, éstas zonas, muy visibles, forman como anillos más oscuros que circundan los glóbulos y que sólo corresponde a un mayor acúmulo pigmentario.

Las células hepáticas en su mayoría son de for-

ma irregular, atróficas, aisladas las unas de las otras de modo que sus trabéculas están rotas, aunque sin perder esta disposición. No hay esteatosis marcada.

El riñón no muestra más que ligeras deposiciones de pigmento férrico en la vecindad de los tubulillos contortis. Vaquez y Aubertin en la interpretación de tales hechos, notan que la enfermedad depende de fenómenos hemolíticos, la presencia de los pigmentos férricos en los diversos órganos constituiría su prueba, del mismo modo que la reacción de la médula ósea probaría la actividad del sistema hematopoiético.

Numerosos son los trabajos ulteriores que siguen a los precedentes, pero ellos no agregan gran novedad al asunto. En resumen, de la reseña citada resaltan algunas particularidades dignas de notarse. Cualquiera haya sido durante la vida el tipo presentado por la enfermedad, las alteraciones anatómicas puestas en evidencia por la autopsia han sido siempre fundamentalmente las mismas.

Esto parece apoyar el concepto de que se tra-

ta de una entidad morbosa única, cualquiera sea la época de su aparición y el curso que presente, en los diversos individuos atacados.

Las lesiones que se encuentran en la ictericia hemolítica son particularmente fijas e importantes, las que atacan tres órganos: bazo, hígado y médula ósea.

En el bazo se encuentran siempre, junto al aumento de volumen, los signos de una intensa congestión de la pulpa, con asiento preferente a nivel de los cordones de Bilioth; ausencia casi constante de esclerosis; signos de una activa macrofagia y una moderada disposición de pigmentos hemáticos.

En el hígado, a menudo aumentados de volumen, mientras es constante hallar los signos de una hiperproducción de bilis, falta o es moderada la hiperplasia del tejido de sostén.

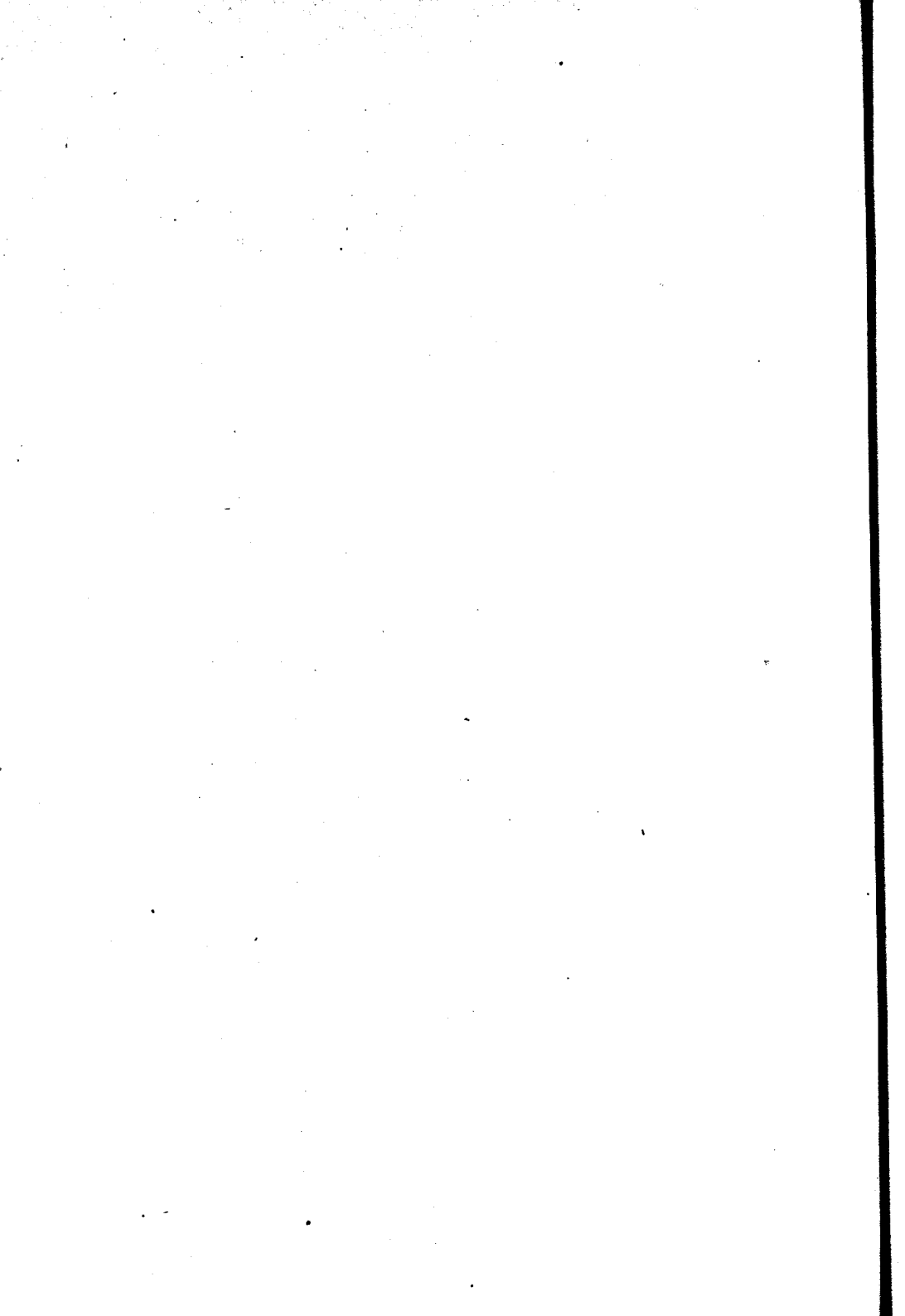
En las formas adquiridas la frecuente producción de cálculos y de arenillas biliares dentro de la vesícula, nos muestra cómo la modificación cualitativa o cuantitativa de la secreción biliar, que se produce a continuación de la hemólisis, predisponga a los enfermos a una calculosis biliar y en cierto modo explique el origen y el significado probable de algunos accesos acompañados de dolor en la región hepática.

La integridad de las grandes vías biliares es un

hecho de observación constante en los enfermos y aún en las ictericias hemolíticas tóxicas experimentales de gran intensidad.

La médula ósea en la cual se han encontrado constantemente signos de una activa reacción regenerativa nos dá la razón de muchos síntomas que acompaña la enfermedad, tales como la presencia de polieromatófilos, hematíes granulosos y otras particularidades de la sangre cuya descripción haremos más adelante y cuyo origen se encuentra en la médula ósea. Según el grado de la actividad hematopoiética de la médula ósea, resultará el aspecto clínico del tipo y la tolerabilidad del organismo frente a la enfermedad.

Esta reviviscencia medular aparece como un fenómeno de compensación destinado a defender al organismo de los daños provocados por la hemólisis, de la cual, la anatomía patológica ha dado una prueba ulterior.



CAPITULO VI

HEMATOLOGIA

De la sintomatología detallada anteriormente, parece resultar que la ictericia hemolítica congénita es una enfermedad principalmente de la sangre.

Debemos considerar en ésta: 1.º el tipo especial de la anemia; 2.º la intensidad y gravedad variable, según la actividad reparatoria de los órganos hematopoiéticos y según la variable resistencia del organismo; 3.º que el tipo de anemia que se ha hecho característico por un complejo de fenómenos clínicos, dependiente de una destrucción patológica de los glóbulos rojos.

Dejaremos de lado el asunto relativo a la transformación de los pigmentos hemáticos en biliares, pues hablamos de ella al estudiar la patogénia.

Como hemos dicho, le anemia que acompaña a las ictericias hemolíticas primitivas, es un hecho casi constante. Tal síntoma puede ser oscurecido por la ictericia, por eso su constatación es más fácil mediante el análisis de sangre que objetivamente, al que se deberá recurrir siempre, considerando de una gran importancia diagnóstica y a veces pronóstica este hecho es propio de estas formas hemolíticas crónicas de ictericia, pues en las formas de retención o tóxicas después de una anemia inicial, la reconstrucción sanguínea se hace pronto, aunque se citan muchas enfermedades a ictericias, como las tumores malignos y otras cuya ictericia dura lo que la enfermedad.

El tipo de ésta anemia varía fácilmente de grado, bajo la acción de causas secundarias, (frío, emociones, enfermedades intercurrentes traumatismos, etc.), o causas que a menudo es imposible determinar. Esta variabilidad alcanza al máximo en las formas más graves, depende por un lado de la fragilidad globular, causa de la destrucción rápida de un número de hematíes y por otro del esfuerzo reaccional de los órganos hematopoiéticos, especialmente la médula ósea. Esta anemia alcanza un valor real patognomónico, cuando se constata la presencia de otros signos hematológicos ya varias veces recordados anteriormente, como son: la anisocito-

sis, poikilocitosis, microcitemia, en las formas más ligeras, macrocitemia presencia de elementos mieloides policromatofilia etc., en las formas más graves.

La deglobulización se presenta de un modo rápido e intenso principalmente en las formas que más se aproximan a la anemia perniciosa, en la que los procesos de eritropoiesis reintegrativa pueden variar entre límites de tiempo y de intensidad muy amplio, de modo que la gravedad de la anemia sufra continuas oscilaciones al punto de encontrar a veces una seria dificultad para establecer su grado de intensidad.

Los signos objetivos y subjetivos de las anemias menos intensas, son, la decoloración de la piel y las mucosas, las palpitaciones, soplos cardiacos anorgánicos y ruidos vasculares, perturbaciones de los menstruos, cansancios fáciles; y en los más graves los además, sonidos de oídos, vértigos, etc. Recordemos luego que entre el estado anémico de la sangre y la intensidad de la ictericia hay una vinculación tal, que obliga a pensar que existe una relación de causa a efecto.

El valor globular es tanto más alto cuanto mayor es la gravedad de la anemia.

Con respecto a los globulos blancos, el número suele estar aumentado muy ligeramente en la forma

congénita mucho más intensa en las adquiridas. Ya citamos dos casos de Brulé cuyo número oscilaba entre 40 y 50.000 glóbulos, durante los períodos más graves de la enfermedad para descender luego con la mejoría.

Esta leucocitosis parece variable según los enfermos y según la época de la enfermedad; ella parece, hasta cierto punto, correr paralela a la anemia, acentuándose con las intensas hipoglobulias.

El equilibrio leucocitario se muestra siempre sensiblemente normal. La proporción de polinucleares oscilando alrededor de un 70 %; sólo la eosinofilia llama la atención por su frecuencia, se le suele encontrar en número de 4 a 10 %.

La fragilidad globular constituye sin duda el carácter más importante de la ictericia hemolítica.

La resistencia globular en las ictericias por retención, está aumentada, lo que hizo pensar a Margliano que las sustancias hemolíticas de la bilis habrían destruido solamente los glóbulos más frágiles, quedando inalterados por consecuencia los más resistentes.

Para Vázquez, Ribierre, Bonanni, Itami y otros el mecanismo sería más complejo y creen que éste

aumento se debe a la presencia de anti-hemolisima. (especie de vacunación contra los venenos hemolíticos), como parecería probar la experiencia in vitro, de la resistencia normal de los mismos glóbulos, separados del suero y lavados. Otros recurren a la teoría del aumento del peso específico.

Pero si esto pasa en las ictericias de retención, en las hemolíticas crónicas las cosas son distintas; en efecto, a excepción de un caso de Widal y Ravaut, en que había aumento de la resistencia globular, y algunos otros en que ésta no parecía alterada, en la gran mayoría de los casos los glóbulos rojos se presentan mucho más frágiles que en condiciones normales, como puede ser probado in vitro con soluciones seriadas de Cl. Na. o cualquiera otras sustancias hemolizante.

La primera investigación en éste sentido se debe a Caporali, quien se concreta a señalar esta particularidad en la sangre de un enferma de ictericia hemolítica congénita.

A Chauffard corresponde el mérito de haber dado a conocer la importancia de éste método diagnóstico simultáneamente con el detallado estudio de la enfermedad. Desde entonces se demuestra, que al lado de las ictericias hemolíticas de origen tóxico, (tóxinas bacterianas, químicas, tumorales. etc.), existían otras, al parecer ligadas a éstas pero de las

cuales era fácil distinguir mediante el análisis de la resistencia globular.

Al objeto de estudiar la resistencia globular, se utiliza un método derivado de los trabajos de Malassez, método que ha sido propuesto por Vázquez y modificado por Chauffard y Rendú. En ciertos casos se recurre al procedimiento más perfeccionado de Vidal, Abramí y Brule.

El principio de estos métodos, tiene por base lo siguiente; los glóbulos rojos son elementos muy frágiles, basta introducirlos en un líquido de concentración molecular algo inferior al de su plasma sanguíneo, o de ponerlos en presencia de ciertas sustancias, (glicerina, veneno de serpiente, suero de anguila etc.), para verles hinchar y disolverse abandonando su hemoglobina. Según los casos, los glóbulos resisten en mayor o menor grado a éste nuevo medio y éste grado mide su resistencia globular.

El método de Vaquez y Ribierre modificados por Chauffard y Rendú, consiste en tener una serie de tubos que contienen una progresiva concentración salina de Cl. Na. Ellos parten de un líquido o solución madre de Cl. Na. al 7 o/oo (de 9 o/oo en casos de fragilidad excepcional que puedan soportar aquella cantidad.)

Se dispone en un soporte una serie de tubos de ensayo (30 más o menos), de unos 12 mmts. de diá-

metro por 3 cms. de longitud, previamente esterilizados.

Para preparar las distintas concentraciones salinas, se vierte con unas cuantas gotas, la solución madre, (Cl. Na. al 7 o/oo en H²O esterilizada), cantidades progresivas de gotas, 12, 14, 16, 18, etc.) hasta 70, si se piensa que la resistencia no ha de sobrepasar esta cantidad. Se completa luego el número de gotas vertidas con agua destiladas hasta obtener en cada tubo un total de 70 gotas entre ambas. Se numeran los tubos con las cifras que expresen la cantidad de gotas que contienen de solución madre: así tendremos que el tubo 58, tendrá 58 gotas de solución clorurada. Después de esta doble repartición hay que agitar bien la mezcla a fin de hacer una solución única y homogénea. Fácil es comprender que la concentración de esta nueva solución será; la del tubo 58 igual a 0.58 %, la del 30 al 0.30 %, etc.

Un precepto de técnica indispensable, es el de usar la misma pipeta cuenta gotas para la solución salina y para el agua, la que deberá tenerse inclinada bajo el mismo ángulo al vertir los líquidos) Estas pipetas pueden ser preparadas fácilmente sobre el momento, estirando a la llama varillas de vidrio esterilizadas, produciéndoles una dilatación ampular en su parte más ancha, con el fin de aumentar su capacidad.

Una vez preparada la solución se pasa a la segunda parte de la operación que consiste en pinchar una vena braquial del enfermo y tan pronto como se obtiene la sangre, se deja caer 2 gotas de ella en cada tubo de la serie de soluciones preparadas. Se agita nuevamente para homogeneizar el todo, se deja reposar los tubos durante 10 minutos, y se les centrifuga, (los glóbulos enteros van al fondo y se depositan formando un sedimento), se los vuelve al soporte y no resta que anotar los resultados. Los tintos de solución más concentrados, forman un depósito de glóbulos en el fondo mientras el líquido queda claro y transparente.

El punto donde comienza a aparecer un tinte rojizo, indicio de hemólisis globular, corresponderá a la concentración salina donde la resistencia globular es mínima, (hemólisis inicial de Chauffard y Widal). Los tubos que siguen presentan un aumento creciente del tinte rojizo de tal manera que en 2 o 3 números más, ésta se hace muy intensa, (hemólisis intensa de Chauffard y Widal). El tinte en los tubos subsiguientes se mantiene intenso, notando en cambio una disminución del sedimento globular hasta llegar a un punto en que desaparece totalmente. Hay hemólisis absoluta correspondiendo a la resistencia máxima de los glóbulos, (hemólisis total de Chauffard y Widal).

Según los datos obtenidos por Hamburger, Vázquez, Ribierre y Chauffard, la hemólisis inicial para los hematíes normales comienza entre 46 y 38, lo más a menudo en el 42. La hemólisis total se observa de ordinario en el tubo N.º 12. El proceso hemolítico normal de ordinario se observa en una extensión de 15 tubos.



Widal, Abramí y Brulé han observado que ciertos casos de ictericias primitivas con fragilidad globular, el método de Vázquez no las desecubre; así se vieron obligados dichos autores a idear un nuevo procedimiento, el llamado de los hematíes desplasmatizados. La única modificación que tiene consiste exclusivamente en una previa preparación de los glóbulos sanguíneos; el resto se sigue del mismo modo que el anteriormente citado. Esta especial preparación se reduce a la obtención de hematíes, libres del plasma y lavados; al efecto se extrae la sangre recibiendo sobre un recipiente que contiene una solución anti-coagulante, (oxalato de K-0,28 gramos; Cloruro de Na-0,80 gs; agua dest. 100 gs.), se agita e inmediatamente se centrifuga, se separa el líquido por decantación y se lavan los

glóbulos, 2 veces con la solución salina al 70|00; el resto se sigue como el anterior.

Con este procedimiento Widal y sus alumnos, han puesto en evidencia cierto número de ictericias hemolíticas que habían pasado desapercibidas con el otro y así no es raro ver enfermo, cuyos hematíes presentaban aparentemente una resistencia normal, acusar una relativa disminución una vez librado de su plasma; apreciación muy importante pues los hematíes de sujetos sanos se comportan igualmente con uno u otra técnica.

Otra de las particularidades de la sangre de esos enfermos, consiste en la presencia de los glóbulos rojos granulados aunque no se considera hoy de una especificidad tal, como lo había concebido Chauffard, todavía constituye un importante criterio diagnóstico, no tanto del punto de vista de su presencia cuanto por el alto porcentaje que ellos alcanzan en esta enfermedad.

Respecto a la naturaleza, origen y significación clínica de estos pigmentos basólics contenidos en los glóbulos rojos han sido objeto de tantos estudios y de tantas discusiones cuanto numerosos

han sido los autores que se ocuparon de ello, tanto en esta como en otras enfermedades que también los presentaban.

La presencia de hematíes, parte de cuyo protoplasma presenta particular afinidad tintorial para las sustancias colorantes básicas fué descripta mucho tiempo atrás.

Las primeras obsevaciones datan del año 1893 y se deben a Askanazy, quien los describe en la anemia perniciosa progresiva, confirmado luego por Meyer, Speroni, Fiessinger, Ehrlich, Lazarus. Klein, etc. Posteriormente también se encuentra en la mayoría de las anemias secundarias, tóxicas e infecciosas)

En condiciones normales, la presencia de estós hematíes es absolutamente excepcional, en general son indicios de anemias intensas, tales como las ya citadas anemias perniciosas, las carcinomatosas, tuberculosas, leucémicas etc, muchas de éstas susceptibles de ser provocadas experimentalmente en animales.

Dichas granulaciones suelen ser de forma oboideas a veces presentan el aspecto de bacilos o diplococos. Su presencia dentro del hematíe nucleado es excepcional, lo cual sería un carácter diferencial para con los glóbulos rojos punteados que luego describiremos.

Gravtz y Sabrases han señalado la presencia de eritrocitos punteados en los casos de saturnismo y mostraron la importancia diagnóstica que en ella podrían alcanzar. Azkanazi, Gravitz, Lazarus, Klein, Pappenhain, pusieron en evidencia la presencia de estos elementos en las anemias graves.

Estos glóbulos que por sus afinidades tintorias parecen aproximarse a la de los glóbulos granulosos de las ictericias hemolíticas, también han sido hallado aquí, aunque muy raramente. Según Widal, Abramí y Brulé, no obstante esta cualidad común entre ambas formas globulares, difieren considerablemente en el procedimiento electivo de coloración, que como veremos luego, mientras los hematíes punteados se colorean en preparaciones de sangre fijada, los granulosos por el contrario exigen otro método que le es particular, tal como el de coloración vital.

Otro carácter diferenciaal lo constituye, la morfología. El glóbulo rojo punteado de Gravitz a diferencia del granuloso presenta un protoplasma sembrado de pequeños gránulos de tamaño desiguales, pero nítidamente aislados unos de otros; en preparaciones fuertemente coloreadas en azul, semejan pequeñas manchas de tinta diseminadas en la superficie del hematíe y su número vería con los glóbulos, encontrando en algunos, uno o dos sola-

mente y en otros 20 o más, formando ya sea una corona periférica, ya agrupados en el centro, ya por fin en abundancia tal de hacer tomar al hematíe un aspecto uniforme de difícil diferenciación. Se creería, encontrarse delante de un simple glóbulo basófilo. Este aspecto punteado, en la mayoría de los casos es fácil distinguirse del aspecto arborescente reticular del granuloso, pero esto no es absoluto, pudiendo verse glóbulos punteados de aspecto arborescente, así como los granulosos pueden tomar un aspecto punteado. En estos casos, de serias dificultades bastaría recurrir a la acción de la fijación y coloración, para salir de dudas.

El número de glóbulos rojos granulosos en las ictericias hemolíticas, (30 a 60 %) es en mucho superior al de los punteados en el saturnismo, (10 o/oo), otro carácter que permitiría distinguir una de otra.

La policromatofilia que ya de paso hemos citado, es otra de las formas globulares que se suelen encontrar en la sangre de los ictericos, tanto de origen secundario como primitivo. Ehrlich, Gabrichewski, la descubrieron mediante coloraciones es-

peciales en sangre de anémicos efectuados con la misma técnica que para los punteados; los glóbulos policromatófilos se presentan de un color azul irregular, mientras en las preparaciones fijadas la coloración aparece homogénea. Parécería que las sustancias basófilas contenidas en los glóbulos frescos tuvieran un aspecto finamente granuloso que fácilmente pierden fijándolas, como si ésta los disolviera, haciendo adquirir al eritrocito un tinte homogéneo más claro que el presentado por el de las granulaciones.

El número de granulaciones que puede contener el glóbulo varía al extremo y de eso dependen las variaciones de color del hemático.

Los primeros que observaron estos policromatófilos en las ictericias hemolíticas de origen congénito fueron Bettman y Von Krannhals en 1900 y 1904 respectivamente, por consiguiente casi tan antigua como la misma enfermedad. Pero ni en estos trabajos ni en los de Bouchan y Gibbon sobre los glóbulos punteados se atribuyen valor diagnóstico alguno y es preciso llegar a Chauffard y Fiessiger quienes indirectamente, tratando de buscar coloraciones electivas para estos glóbulos, notan la extrema proporción que alcanzan en las ictericias hemolíticas, en mucho superior a las de las otras enfermedades que podía originarlas. Sus trabajos experimentales para reproducirlas, provocando en cone-

Los hemolisis intensas fueron positivos y pronto vieron aparecer dichos elementos que consideraron como el exponente de una actividad eritropoética de la médula ósea.

Widal, Abramí y Brulé confirmaron estos trabajos y contribuyeron a mejorar la técnica empleada por Chauffard y Piessinger, usando colorantes básicos especiales como el azur y haciendo notar la diferencia que adquieren las coloraciones fijadas y nó fijadas.

Después de los trabajos de los autores franceses, las investigaciones hematológicas en los diferentes casos de ictericias hemolíticas sucesivamente descriptos, se han multiplicado, confirmando la mayoría la exactitud de aquellos, pero suscitaron vivas discusiones al tratar de la importancia que debía atribuirse a ésta; sobre el significado y el origen de los hematíes granulosos y policromatófilos así como las relaciones que ligan a éstos con los hematíes punteados.

Es necesario, antes de entrar en tal discusión, recordar brevemente la técnica que permite poner en evidencia dichos glóbulos y dar una descripción sumaria de los caracteres mas importantes que presentan.

El fundamento de la técnica consiste, en emplear colores básicos electivos de la pigmentaciones, a la cual las granulaciones citadas tienen afinidad. Las coloraciones se harán extendiendo la sangre sobre porta-objetos, en capas muy finas y secadas rápidamente al aire.

Chauffard usa como colorante el reactivo de Pappenhain, (mezcla a partes iguales de dos soluciones acuosas saturadas; una de pironina y otra de verde de metilo), que se ha de preparar algunos días antes y se filtrará al momento de usarlas.

Bajo esta acción, los glóbulos rojos pierden su refringencia y aparecen como cuerpos más o menos regularmente circulares, de bordes nítidos y de color ligeramente grisáceo. Se ven en ciertos casos glóbulos ligeramente deformados, o en raquetas, de volúmen a menudo superior-al normal presentar en su perifería y a veces en toda sus superficies finas granulaciones coloreadas en rojo vivo que forman un puntillado perfectamente visible.

Fiessinger y Abramí emplean un método distinto llamado de coloración vital de los hematíes granulosos. Colocan en un porta-objetos una pequeña gota de sangre y la cubren con un cubre-objeto; la gota debe ser pequeña de manera a dejar a su alrededor una zona entre porta y cubre libre de sangre. En la perifería del cubre se deposita una gota

del colorante azul-policromo de Unna puro o diluído a tanteo hasta 1|10 con Cl. Na. El colorante se insinúa por capilaridad entre porta y cubre, llega a la gota de sangre y se mezcla a ella coloreándola. Vista en el microscopio aparecen las granulaciones teñidas en azul fuerte, manchando por así decir, los hematíes enfermos.

Con las soluciones diluídas, el punteado aparece sobre el fondo claro del glóbulo, que ha perdido su hemoglobina por hemolisis. Con la solución pura, los hematíes aparecen en su hemoglobina total. Widal, Abramí y Brulé han propuesto un método que destruye lo menos posible los hematíes. Se colocan 4 a 6 gotas de sangre en un tubo de centrifuga, que contenga unas 10 gotas de reactivo colorante disuelto en una solución de oxalato de K, (para impedir la coagulación), en suero fisiológico. (solución de oxalato de K al 10 o|o e. e. -|- Suero fisiológico al 9 o|o 1 e. e. -|- 10 gotas de azul policromo de Unna).

Las coloraciones dobles requieren preparaciones previamente fijadas con alcohol, licor de Hoffman etc., tales son. las de Giems'as, Romanowski, Leishman, etc., pero el resultado es inferior.

Los hematíes granulosos no pueden ser puestos en evidencia usando coloraciones de sangre previamente fijada como para los hematíes punteados, ni

aún en los casos que las coloraciones vitales muestran un altísimo porcentaje de hematíes de aquella naturaleza. Este hecho constatado por Sabrazés y Laurent también en la sangre de los recién nacidos, demuestra que los procesos que atacan a uno y otro glóbulo deben ser distintos. En favor de ésto, están las experiencias de Ravenna comparando en diversas especies animales y en el hombre, la resistencia que presentan los hematíes granulados y los punteados; concluyendo que, mientras los primeros ofrecen una mayor resistencia, frente a soluciones salinas hipotónicas, los segundos, en esta misma solución han desaparecido totalmente.

Morfológicamente las granulaciones de uno y otro presentan notables diferencias; en los primeros las granulaciones raramente se hallan aisladas y muy a menudo parecen por el contrario, unidas entre sí por un fino retículo de mallas anexas que le dan en conjunto un aspecto arborescente. Por eso Ferrata les llamó hematíes a sustancia granulofilamentosa y Sabrazés, Kade y Chalier, hematíes granuloretículo-filamentoso. En algunos glóbulos esta masa cromática parece retraída en el centro o rechazada hácia la periferia del glóbulo, produciendo la impresión de un núcleo claro; otras veces tienen un aspecto en rosario o cadenas.

Con el método de Vidal, Abramí y Brulé pro-

longando la coloración, durante una media hora, es posible observar que muchos glóbulos granulosos son simultáneamente policromatófilos y hasta que algunos elementos son puramente policromatófilos y el resto de los que contienen granulaciones basófilas, son también ortocromáticos.

Normalmente la sangre presenta un 2 a 10 o/o de hematíes granulosos (Abramí, Cade y Chalier), a excepción de los niños, donde abunda en los primeros días de la vida, para disminuir rápidamente con la edad.

Ya conocimos la presencia de estos glóbulos en las dos enfermedades que más frecuentemente aparecen y con preferencia en la ictericia hemolítica primitiva, en la que vamos a indicar su valor semiológico particularmente interesante. El alto porcentaje que en esta afección alcanza, aunque no pueda ser elevado al grado de signo patognómico, tiene una importancia considerable puesto que no se la observa en ninguna otra afección, en que no intervenga el factor hemólisis, ni aún en las de origen secundario como son las tóxicas, infecciosas, cancerosas, etc. El porcentaje observado por Fiessinger no descendió nunca de 14 o/o. Widal y sus alumnos citan casos hasta de 45 a 65 o/o. Las cifras intermedias entre una y otra son muy a menudo alcanzadas.

El significado de estos glóbulos rojos granulados está todavía por explicarse. Felizmente las discusiones suscitadas después de la larga serie de experiencias, hechas desde que en el estudio de la ictericia hemolítica se ha llamado la atención sobre estos elementos, parece ir aclarando su patogenia.

Chauffard creyó en un principio fueran glóbulos en vías de degeneración y atribuyó la fragilidad del hematíe precisamente a ésta especial particularidad. Estas ideas pronto fueron abandonadas a continuación de los estudios experimentales de Fiessinger y más tarde Widal, quienes establecen que la aparición del hematíe granuloso se produce algún tiempo después que la disminución de la resistencia globular se ha establecido.

Más tarde Chauffard mismo encuentra que los hematíes granulados *in-vitro* tienen mayor resistencia que los normales; opinión en contradicción con las de Cesaris-Demel y Cagnetto que los creen más frágiles.

Del conjunto de estas observaciones parece resultar que entre los glóbulos granulados y la hemólisis debe haber solamente una relación indirecta.

Casi tan interesante como la patogenia de estos glóbulos es su etiología.

Chauffard y Widal deducen de las experiencias efectuadas sobre animales intoxicados con sustan-

cias emolíticas, que la aparición tardía de estos elementos en la circulación se debe explicar como un hecho de reparación de los órganos hematopoiéticos, especialmente la médula ósea en cuyas zonas se notan intensas reacciones. Preparaciones de este tejido extraído de animales muertos durante las experiencias, muestran gran número de ematíes granulados, encontrándose también los mielocitos y eritroblastos, que ya hemos dicho, sólo raramente aparecen en la circulación.

El origen medular de estos glóbulos ha sido elegantemente demostrado in-vivo por Casani, haciendo el exámen comparativo de su porcentaje en la sangre arterial y venosa de los huesos de animales tratados con la tolulendiamina y pirodina, encontrando así un porcentaje de más del 10 o/o superior en la vena.

Casani completando sus estudios sobre la influencia del bazo en la producción y destrucción de los ematíes granulados, llega a la conclusión que este órgano no influye en su producción, y si bien es punto de destrucción de los ematíes sanos, no lo es de los granulados.

Beretti discípulo de Marchiafava, ha efectuado una série de prolijas investigaciones clínicas y experimentales sobre el significado del ematíe granuloso en las ictericias hemolíticas y algunos otros

estados normales y patológicos: llegando a las siguientes conclusiones:

- 1.º Los glóbulos rojos granulados se encuentran normalmente en el individuo sano y en el enfermo. Su importancia se halla dada más que por su presencia por el porcentaje alcanzado.
- 2.º Desaparecen o se reducen al mínimo cuando se produce una rápida destrucción globular.
- 3.º El porcentaje de los glóbulos rojos granulados se eleva en todos los estados anémicos de evolución lenta, (anemias post-hemorragicas, leucemias, clorosis, tuberculosis, etc.)
- 4.º Los hematíes granulados son más resistentes que los otros y en el período de la regeneración hemática la resistencia de la sangre crece con el aumentar el número de estos glóbulos.
- 5.º La aparición del glóbulo rojo granuloso debe ser considerado como un proceso de defensa del organismo contra las causas que determinan la hemólisis.

PROPIEDAD DEL SUERO.—La cuestión de saber si el suero de los enfermos con ictericias hemolíticas

primitivas tiene o no poder hemolizante, aún cuando la mayoría de los autores están de acuerdo en negarle tal propiedad, todavía no está resuelta; así parece resultar de los trabajos de Messaglia y Tarabini, como los de Mareschi, parece que la falta de poder hemolítico en el suero de estos enfermos, no es un hecho constante.

Widal fué el primero en indicar que el suero tiene una acción de auto-aglutinación para con sus propios glóbulos lavados, especialmente en el tipo Hayem-Widal, síntoma al que le dió un valor característico y exclusivo de estas formas adquiridas, este valor ha disminuído mucho considerándose hoy como un síntoma inconstante.

La técnica para estas experiencias es muy sencilla. Hay que obtener previamente una cierta cantidad de glóbulos lavados y decantados por centrifugación, luego se coloca en un vidrio de reloj unas 10 gotas de suero enfermo, en la que se deja caer una gota de sus propios hematíes aislados, se mezcla bien y se deja reposar de modo que los glóbulos ganen el fondo del vidrio. A los 10 o 14 minutos si ha habido aglutinación los hematíes forman en el fondo un acúmulo o película granulosa, que las sacudidas imprimidas al vidrio no deshacen, dejando el suero claro. De lo contrario, no habiendo agluti-

nación, los hematíes se emulsionan y el color rojo del líquido no se modifica.

Es fácil observar desde el comienzo de la prueba, los fenómenos aglutinativos, y al microscópio es posible ver la formación de pequeños grumos entre los que poco a poco desaparecen los glóbulos aislados.

La auto-aglutinación ha sido encontrada con mayor frecuencia en las formas más graves de la ictericia hemolítica primitiva adquirida. En las formas congénitas sólo han sido referidos 2 casos; 1 por Jacob y otro por Levy-Valensi.

Fué negada en la de los neo-natorum.

De todo esto se deduce que la auto-aglutinación indica un fenómeno grave del estado discrásico de la sangre, pero no es un síntoma particular que determina un tipo único.

La proporción de la colessterina en el suero es generalmente descuidada por los distintos autores.

Al contrario de lo que sucede en la ictericia por retención, la ictericia hemolítica primitiva presenta frecuentemente una hipocolesterinemia permanente.

Parissot y Heully encontraron una anemia con 0,90 gs. de colessterina, por litro de sangre.

En esta particularidad, se funda el tratamiento

a base de esta sustancia, que luego veremos se ha aconsejado.

SÍNTOMAS UROLÓGICOS. — Hemos dicho anteriormente que la ictericia hemolítica primitiva congénita es típicamente acolúrica, aunque en las estadísticas no faltan casos en que se demuestra que en ciertos períodos de exacerbación, puede aparecer una coluria más o menos intensa, aún revelable con los métodos ordinarios de análisis.

Cavazza sostiene que al lado de la urobilina pueden aparecer pequeñas cantidades de pigmentos biliares y que ésto, lejos de ser excepcional es frecuente. Para sus experiencias se valió de un artificio de técnica muy ingenioso, basado en la concentración de las orinas evaporadas en el vacío y a temperatura de 40 grados, con los que se evita el inconveniente, en las orinas albuminúricas, de la procedimiento facilita mucho la observación aún en las orinas biliféricas, por exacerbación de los síntomas ictericos de causas diversas, en que los procedimientos químicos ordinarios encuentran muchas dificultades para descubrirlas.

Dejamos citado de paso el hecho del aumento

del azufre en las orinas de estos ictericos, bajo la forma de sulfo-éteres. Las investigaciones al respecto, en las ictericias por estasis efectuadas por Darenber, Perry, Labbe, Fussetti, etc., comprobaron este aumento atribuyéndolo a fenómenos putrefactivos intestinales, apoyando, así la idea de la propiedad antiséptica y antipútrida intestinal de los pigmentos biliares.

El significado del aumento de estos sulfo-éteres en las ictericias hemolíticas no ha sido dado por los autores, cuestión aún en estudio, tal vez no esté lejano el día en que se haga luz al respecto.

CAPITULO VII

DIAGNÓSTICO

Hemos estudiado sucesivamente los síntomas clínicos; después, los síntomas hematológicos de las ictericias hemolíticas primitivas. Hemos visto como hay en esta enfermedad un periodo que se podría llamar de estadio en que todos los síntomas se encuentran exacerbados constituyendo un conjunto clínico característico. Pero al lado de estos casos clásicos inconfundibles, se suelen ver otros, especialmente en la forma adquirida, en que la confusión es no sólo posible sino probable. Se ha visto simular una ictericia crónica litiásica, otras veces una ictericia catarral pleiocromica prolongada, otras recuerdan la cirrosis de Hanot, las anemias perniciosas progresivas, etc.

En todos estos casos, no obstante las variaciones evolutivas de cada una, se encuentra un cuadro sintomático sensiblemente el mismo; ictericias

acolúricas y urobilinúricas, sin decoloración de las heces, sin signos de impregnación biliar, icterias acompañadas de esplenomegalias y de síntomas anémicos intensos, pero estas particularidades clínicas quedan insuficientes para permitir imputar a ellas solas el origen emolítico de una ictericia crónica.

Con frecuencia solamente la hematología permite diferenciar estas icterias hemolíticas primitivas de las crónicas secundarias.

Pasaremos en revista las distintas formas de ictericias con las que se habrá de diferenciarla.

Ictericias con resistencias globular aumentada.-Entre las icterias no hemolíticas, la fórmula hematológica es precisamente opuesta a la de las hemolíticas, tal es el caso particular de la ictericia catarral; las cantidades de glóbulos rojos se mantienen o sorpasan la normal, no hay entre ellos mielocitos, ni hematíes nucleados, ni anisocitosis. Los hematíes granulados están en número normal y la autoaglutinación de sus eritrocitos no se ha observado nunca.

Pero el hecho diferencial más importante lo constituye el estudio de la resistencia globular. Va-

quez y Ribierre han demostrado que en las ictericias hepáticas dicha resistencia está en general aumentada, especialmente en la forma catarral, y así de 0,42 a 0,44 que constituyen las cifras para la sangre normal, aquí descienden a 0,28 y 0,42; estas cifras que se mantienen la misma usando uno u otro método sobre sangre total o desplasmatizada.

Independiente de la catarral, se ha encontrado este aumento de la resistencia en el curso de otras ictericias, tales como las por obstrucción calculosa del colédoco y las por hígado cardíaco. En todas éstas puede haber hepatomegalia más o menos confundible, pero la esplenomegalia permanece mínima y no alcanza nunca la importancia de las hemolíticas.

Ictericias con resistencia globular normal.-Así como hemos visto un aumento de la resistencia globular en ciertos tipos de ictericia, hay muchos otros producidos por causas variadas en las que permanecen normal; vemos las pleiocrómicas de origen alcohólico, las secundarias por cánceres del hígado, la angiocolitis en los litiasicos, las infecciosas (tifoideas, neumónias, etc.), las tóxicas (clorofórmicas, saturninas), presentar esta particularidad.

Si la resistencia globular normal en estos enfermos, se rinden menos evidente que en las anteriores, para diferenciarlas con la fragilidad de las formas hemolíticas, en cambio los otros caracteres sanguíneos permiten más fácil diferenciación; en todos ellos falta la anemia y la reacción medular, hay ausencia de hematíes granulosos y fenómenos de auto-glutinación.

Ictericias con anemia.— En este grupo el análisis de la sangre muestra una anemia a veces intensa, constantemente acompañadas de signos de actividad de los órganos hematopoiéticos más o menos acentuados. Se trata de ictericias de origen hepático cuya sintomatología la aproxima a las hemolíticas de Hayem-Widal.

Esta forma asociada de ictericia y anemia, puede producirse por causas múltiples; se la ha visto aparecer en un caso de ictericia clorofórmica, posterior a una preexistente, por hígado cardíaco; más frecuente es su aparición en las formas crónicas que sobrevienen en el curso de las cirrosis hepáticas, sujetos en general caquectizados que presentan signos más o menos intensos de insuficiencia hepá-

tica, ligados a la degeneración grasa del hígado. En estos enfermos el color amarillo cutáneo no tiene nada característico. Su fórmula sanguínea es muy especial, el número de glóbulos rojos oscila alrededor de 3.000.000, la leucocitosis es la regla, los elementos mieloideos aparecen en proporción muy limitada, los hematíes granulados varían entre 1 y 4 o/o, proporción por cierto muy inferior a la de las formas que nos ocupan.

La auto-aglutinación de su glóbulos falta casi siempre. En un caso de Brulé que se refería a una ictericia con hepatomegalia observado en un asistólico de 70 años, cuyo análisis de sangre practicado 2 días antes de su muerte muestra una ligera anemia de 4.040.000 elementos rojos, resistencia globular normal, y un 2 o/o de hematíes granulados; la auto-aglutinación buscada 2 días después de cada recaída, durante la enfermedad, se mostraba casi instantánea y particularmente intensa.

Los caracteres de la sangre tan distintos en el curso de las icterias de origen hemolítico y de origen hepático pueden a veces aproximarse a tal punto que su confusión es probable; en este caso siempre quedará como carácter diferenciable la ausencia de fragilidad globular. La auto-aglutinación en éstas, lejos de ser una regla constituye una excepción.

Entre las ictericias hepáticas hay algunas que se aproximan mucho a las ictericias hemolíticas primitivas cuya patogénia ha sido muy discutida; tales son, la colemia y las ictericias infecciosas esplenomegálicas de Hayem que pasaremos en revista.

Colémia. — Gilbert y sus alumnos, como hemos dicho anteriormente, han llamado colémicos a ciertos enfermos sub-ictéricos desde su infancia y en cuyas familias existen numerosos antecedentes biliares. Gilbert opinó que en todos los colémicos existía un proceso hemolítico atenuado. Brulé advierte que sin duda entre esos enfermos habrían sido incluidos muchos comprendidos en las ictericias hemolíticas congénitas; pero la colémia de Gilbert no deja de susistir aunque se eliminen de ella todas las formas en cuya patogénia intervenga la fragilidad globular.

Los caracteres de la sangre en la colémia son completamente distintos de las ictericias hemolíticas primitivas; el número de glóbulos rojos permanece normal o raramente aumentado; no hay elementos de reacción medular, los hematíes granulados están en proporción ordinaria y nunca se muestra la fragilidad globular.

Si por los caracteres clínicos, esta forma es confundible con el tipo congénito de Minkowski-Chauffard, pues presenta acoloria, urobilinuria, colémia, heces coloriadas, hepatomegalia y en menor grado esplenomegalia; la hematología muestra que se trata de afecciones perfectamente diferenciables.

Cade y Chaliér admiten mientras tanto, formas de pasaje entre las ictericias hemolíticas y la colémia; citan casos diversos, unos con anemia, hematías granulosa y reacción mieloidea pero con resistencia globular normal; otros a la inversa, carecen los elementos sanguíneos pero presentan una notable fragilidad globular.

Ictericias infecciosas esplenomegálicas: tipo Hayem. — Los caracteres de esta forma descripta por Hayem, reproducen clínicamente todo el cuadro de las ictericias hemolíticas y parece no poderlas diferenciar de aquellas hematológicamente. Uno de los enfermos de Hayem visitado por Vaquez y Giroux presentaba una anemia muy marcada y fragilidad globular neta, apareciendo la hemólisis inicial en el 0.64. Cualquiera sea la causa de la ictericia que lleve una lesión del hígado a una destrucción globular, las ictericias infecciosas esplenomegálicas parecen por sus síntomas clínicos y sanguíneos superponibles a los casos de ic-

do. Hayem fué el primero que aisló estos tipos especiales, interpretando una patogénia distinta y tericias hemolíticas primitivas que hemos estudiado precisando el valor diagnóstico de cada síntoma hematológico.

La anemia, no obstante sus características, no tiene importancia diferencial pues en una y otra varía considerablemente.

Los hematíes granulosos particularmente abundantes en las formas de grandes destrucciones globulares, ellas pueden también aparecer en el curso de las ictericias hepáticas cuando se acompañan de anemia, pero siempre la proporción queda inferior, (3 a 4 o/o), constatación rápida y sencilla que permite quitar la duda en pocos minutos.

La auto-aglutinación de los hematíes, que en las formas hemolíticas adquiridas alcanzan cierta especificidad, en las formas congénitas no se la encuentra nunca. Igualmente se comportan la mayoría de las no hemolíticas, entre las que se encuentra la ictericia infecciosa esplenomegálica de Hayem.

La fragilidad globular, aunque se la halla aumentada, practicándola especialmente con los hematíes desplasmatizados, no alcanza nunca la importancia de en aquella enfermedad, única donde este síntoma, es llevado al grado patognómico.

Anemias Perniciosas. — Parece que en el curso de ciertas anemias graves e independientes de toda ictericia la resistencia globular puede estar disminuida. Esta fragilidad globular tiene gran importancia diagnóstica puesto que no aparece en las ictericias sino ligada a un proceso especial de deglobulización, como se observan en los síndromas ictericos. ¿Por qué no aparece independientemente de ella? Efectivamente, las observaciones de Maragliano y Castellino en 1892 y luego las de Bielonoski, señalan una fragilidad en el curso de anemias perniciosas, constatada posteriormente por Veyrassat. Este último autor cita 4 casos en los cuales había gran acentuación de la fragilidad globular, uno de los cuales posiblemente incluido por error, se trataba de una enferma de ictericia hemolítica primitiva.

Ehni y Alexief en tres casos de anemias perniciosas, encuentran una resistencia globular disminuida, practicada tanto con los glóbulos lavados como con la sangre en total. Este aumento de la fragilidad constatado en algunos casos, no constituye la regla, y así, la mayoría de las anemias perniciosas, aún las más intensas de orígenes diversos, (tuberculosis, cánceres, hemorragias abundantes, mal de Bright, etc.), conservan una resistencia normal.

Por eso, este síntoma es el único que permite

diferenciar ambas enfermedades pues una y otra pueden tener los mismos síntomas dominantes tales como hipoglobulia intensa con valor globular superior a la unidad, leucocitosis, síntomas de reacción medular, policromatofilia y anisotosis; mientras que en las ictericias hemolíticas la fragilidad globular es la regla, en las anemias perniciosas es una excepción.

Este síntoma diferencial tiene gran importancia puesto que ambas afecciones sanguíneas tan próximas por sus síntomas clínicos y fórmula hemática difieren considerablemente en cuanto al pronóstico. La anemia perniciosa progresiva es a menudo mortal, mientras la ictericia hemolítica tiene períodos largos de mejoría y a veces cura, no obstante aparente gravedad que puede haber alcanzado.

Anemias esplénicas - Enfermedad de Banti.-Se inician en la gran mayoría de los casos insidiosamente, sin que los enfermos, ni los médicos se aperciban de nada anormal, hasta que el tumor esplénico se hace sentir, no por los dolores sino por el aumento de volumen del vientre y los malestares que produce el desplazamiento del tumor, por los cambios de actitud.

Nunca hay ictericia pero existe una gran anemia que puede alcanzar hasta 3.000.000 y aún 2.000.000 de glóbulos. Esta anemia tiene caracteres casi constantes y determina una triada, hoy clásica después de los trabajos de Senator, Priban, Kast, Bozzolo, etc. Dicha triada está constituida por la oligocitemia, oligocromemia y leucopenia; de todos éstos, el elemento más importante y característico es la leucopenia, aún al iniciarse la enfermedad (primer período de Banti), que con el de estadio, son los únicos períodos que podrían confundirse con la ictericia que nos ocupa.

En esta enfermedad, la anemia parece producirse por hemolisis exagerada ocasionada por repercusión sobre la sangre y la médula ósea, de la glándula esplénica lesionada por los agentes tóxicos desconocidos, circulantes en la sangre, originando por un lado, destrucción globular y por el otro un descenso de la hemoglobinemia con insuficiencia reaccional eritropoietica de la médula ósea. Por eso la supresión de esta glándula mejora y aún cura la enfermedad.

La enfermedad de Banti, no presenta hematíes nucleados, y la resistencia globular puede estar disminuida, pero esta es rara y cuando existe es escasa. Los glóbulos rojos granulosos, policromatófilos y punteados, raramente se observan aquí, y en el

caso que se los encuentre nunca alcanzan a la proporción de las ictericias hemolíticas primitivas.

Terminaremos haciendo una enumeración diferencial sintomatológica entre ambos tipos de ictericias hemolíticas primitivas.

El grupo congénito de Minkowski-Chauffard se caracteriza por los siguientes síntomas.

- 1.º Es una enfermedad ordinariamente congénita y familiar.
- 2.º Su ictericia es de mediocre intensidad, sin oclusión de las vías biliares, con ausencia de bilirubina y presencia de urobilina en su orina.
- 3.º Su anemia no es muy intensa (raramente por debajo de 2.500.000 y nunca debajo de 2.000.000; el valor globular es inferior a 1), es perfectamente tolerado por los enfermos.
- 4.º Presentan una esplenomegalia considerable y hepatomegalia ligera.
- 5.º Sus caracteres hematológicos son. fragilidad globular, anisocitosis, microcitemia, poikilocitosis, policromatogilia, hematíes granulosos, normoblastos, mielocitos; muy

raramente su suero tiene propiedades autoaglutinativas y nunca hemolíticas.

- 6.º Su curso es crónico permaneciendo muchos años sin dar lugar a perturbaciones de alguna importancia; los individuos afectados de esta forma morbosa apenas pueden llamarse enfermos.

El grupo de las ictericias hemolíticas adquiridas tiene por caracteres principales:

- 1.º Ser enfermedad adquirida, por lo general, en la juventud pero también en la vejez.
- 2.º La presencia de una ictericia muy ligera, mucho más leve que en el tipo congénito, sin oclusión de las vías biliares, con ausencia de bilirubina y presencia de urobilina en las orinas.
- 3.º La existencia de una anemia que moderada en ciertos períodos, en otros se vuelve muy intensa (hasta 1.000.000 y aún 700 a 800.000 glóbulos rojos). Estos accesos paroxísticos de anemias graves, (crisis de deglobulización) se desarrollan en general muy rápidamente, en el espacio de pocos días, pueden perdurar o causar la muerte. El valor globular suele ser superior a 1.
- 4.º La esplenomegalia es mediana, casi siempre inferior a la del tipo congénito.

- 5.º Caracteres hematológicos parecidos a los del tipo congénito, hay mayor número de normoblastos y mielocitos, es frecuente la auto-aglutinación de los hematíes.
- 6.º Es de curso crónico pero de evolución más grave que el tipo congénito y no es raro la muerte, como consecuencia de la gravedad de la anemia.

CAPITULO VIII

TRATAMIENTO

Cualquiera sea la patogenia exacta de todos los casos descriptos con el nombre de ictericia hemolítica primitiva, se hallan ligados entre sí por una série de síntomas clínicos y hematológicos de tal modo particular que permite reunirlos en un verdadero síndrome, muy distinto del que se observa en las ictericias de origen hepático; estas constituyen una enfermedad biliar, aquellas una enfermedad de la sangre, hecho que no representa sólo un interés puramente científico, sino desde el punto de vista terapéutico del todo particular. Así es como toda medicación hepática, toda intervención quirúrgica sobre las vías biliares serán inútiles y perjudiciales; la lesión está en la sangre y es allí donde debe actuar la terapéutica, contra la causa de la fragili-

dad globular y contra la anemia que es su consecuencia.

Sería reconfortable poder terminar este largo estudio sobre las ictericias hemolíticas primitivas, indicando normas terapéuticas eficaces que permitieran curar la enfermedad apenas establecido el diagnóstico. Estas formas morbosas de curso muy crónico, se ven casi siempre durar tanto cuánto la vida de los enfermos.

Todos los autores que se ocuparon de este argumento han sacado la dolorosa conclusión que la terapéutica médica es hasta ahora impotente o casi, a combatir la ictericia hemolítica primitiva.

El desconocimiento en que estamos sobre la etiología e íntimo mecanismo, de los cuales depende la fragilidad globular, explican en parte la dificultad que se encuentra en la elección de un tratamiento racional. Las tentativas han sido muchas y dirigidas sobre varias vías pero los resultados han sido muy escasos y con frecuencia nulos, al punto que fuera de las prescripciones higiénicas que se establecerán específicamente en cada caso, teniendo como punto de mira las variadas causas que determinan la agravación de las condiciones del enfermo, pocas otras prescripciones de los que se hace uso frecuentemente evidencian un resultado práctico deseable.

Actualmente está en auge el tratamiento quirúrgico de cuyas estadísticas los autores se muestran satisfechos.

Hasta hace pocos años la terapéutica estaba casi exclusivamente en manos del clínico.

La base del tratamiento médico consiste en primer lugar, aumentar la resistencia globular y en segundo, combatir la anemia. Con mucha frecuencia los resultados sobre la primera son malos lo que obliga a obrar sobre la anemia donde además de exigirlo la gravedad del caso, los resultados son más claros.

Widal, Abramí y Brulé para combatir la fragilidad de los hematíes aconsejaron la suministración del cloruro de calcio sustancia de la que se había demostrado en numerosas experiencias el poder inhibitor en presencia de varios agentes globulicidas. Vincent y Dopter demostraron in-vivo e in-vitro que el cloruro de calcio es capaz de impedir la hemólisis producida por la antipirina y por la quinina, teniendo también una acción protectora evidente en presencia del pirogalol, de los silicatos y del sulfuro de carbono, sobre las hemolisinas específicas.

De estos resultados experimentales se deduce que el cloruro de calcio es capaz de determinar un aumento de la resistencia de los glóbulos rojos. Pe-

ro si en todos los casos de anemia y de ictericia hemolítica secundaria, el calcio tiene una acción cierta, en el caso de ictericia hemolítica primitiva la administración del calcio no dá resultados satisfactorios.

También han sido infructuosas las experiencias usando soluciones de gelatina.

En patología se dá importancia a la taxis de la colessterina en la sangre.

Chauffard demostró que en las ictericias por fragilidad globular no había aumento de colessterina como se había demostrado en las formas de retención. Es ya conocida la propiedad antihemolítica de aquel cuerpo y su acción se manifestó en presencia de numerosas sustancias hemolizantes, algunas vegetales, otras animales o bacterianas, otras por último, químicas o físicas:

Klemperer, Reicher y otros, han tratado de utilizar esta propiedad anti-hemolítica de la colessterina, obteniendo resultados discretos; estos hechos parecen confirmarse con los resultados de Oulmont y Boiden, quiénes ponen en evidencia la existencia de la hipocolesterinemia y de la fragilidad globular, puesto que han visto a ésta atenuarse mediante la hipercolesterinemia terapéutica.

Otra observación debida a Parissot y Heully demuestra también los beneficiosos efectos de la

terapéutica con la colessterina, en el curso de las ictericias hemolíticas.

Estos resultados hacen esperar en un porvenir no muy lejano, una eficacia mayor de la terapéutica contra las causas de la fragilidad globular y en consecuencia contra la enfermedad por ella constituida; sin embargo todo juicio al respecto es aún prematuro, es necesario que las observaciones clínicas se multipliquen e indiquen los límites en que la terapéutica podrá contar ventajosamente con el poder anti-hemolítico de la colessterina.

Vistas, pues, las dificultades para dirigir eficazmente los esfuerzos contra la causa primordial de la hemólisis, es decir la fragilidad globular, la prescripción terapéutica busca de modificar el estado anémico de la sangre por una parte y por otra rendir más fácil la eliminación de la bilis modificada a continuación de las crisis hemolíticas; a través de sus vías naturales. Tampoco en este campo los resultados son satisfactorios, excepción hecha de aquellos casos en que la ictericia hemolítica era considerada como secundaria a una causa conocida de destrucción globular, tales como el caso de Darré, consecutivo a una anquilostomiasis cuyo tratamiento antihelmíntico fué rápidamente seguido de la curación, así también los debidos a infecciones e intoxicaciones determinadas.

Chauffard, Widal y otros ensayaron la terapéutica ferruginosa y llegaron a resultados alentadores. Los preparados de hierro, exagerando la acción de los órganos hematopoiéticos, ponen al organismo en condiciones de compensar la destrucción globular y le permite luchar contra el síntoma más alarmante de esta forma morbosa, la anemia. Esta estimulación hematopoiética del hierro constituye su acción principal ya que él no impide en nada la destrucción hemática que continúa produciéndose sin modificar absolutamente la resistencia globular.

Esta acción compensatriz del hierro puede comprobarse en enfermos que después de haber pasado crisis graves de deglobulización, su tinte y anemia hayan mejorado para permanecer luego estacionarios, con un número de hematíes que oscila entre 2 y 4.000.000. Pues, si a estos sujetos se les suministra hierro (protoxalato de Fe- 0,20 gs. diarios, Widal, Abramí y Brulé), a los 14 ó 20 días, el aumento globular es manifiesto así como la cantidad de hemoglobina sube a proporciones elevadas al punto que en muchos casos se la ha visto a ambos tñes y la hemoglobina que no había pasado nunca alcanzar cifras normales.

Brulé cita un caso que en 20 días de tratamiento ferruginoso, sube de 3.200.000 a 5.220.000 hemadesde 75 % llegó a 90 %.

La terapéutica arsenical ha sido ensayada, pero los resultados alcanzados quedaron casi siempre completamente insuficientes.

Tarapoco las asociaciones del arsénico con la opoterapia medular dieron a Chauffard resultado alguno.

Se ha tentado la opoterapia sanguínea, suministrando un suero hematopoiético según el método de Carnot.

Tal método, usado en la terapéutica de las anemias parece dar buen resultado en los estados hemolíticos. Se trata de una terapéutica estimulante de la hematopoesis y se concibe como su acción sea específica de los órganos encargados de efectuarla.

Entre nosotros Housay, Martínez y Carbone parecen haber obtenido excelentes resultados en un caso de esplenomeglia con fragilidad globular y aconsejan su empleo en todos estos enfermos.

Algunos autores viendo que a continuación de la hemolisis se manifiestan alteraciones cualitativas y cuantitativas de la bilis, creyeron obtener resultados ventajosos utilizando los colagogos, pero ulteriores experiencias dieron resultados completamente negativos y así se los desecharon por inútiles. Tales eran: el Cholangen, la taurina, fenolftaleína, sales de Carlsbad, Tamerici y otras sustancias oleosas empleadas hasta hace poco.

La radioterapia esplénica ha dado algunos resultados, en lo que se refiere a la reducción de volumen del órgano, pero sus beneficios no parecen constantes ni duraderos.

Jona cita un caso con excelentes resultados mediante las aplicaciones de rayos X, expuesto a su acción por series de 3 días consecutivos, el primer día sobre la parte anterior del abdomen, el 2.º sobre y 3.º sobre el izquierdo; ésto lo repetía cada 5 días, practicando en total 20 secciones.

Al poco tiempo el análisis de sangre mostró una disminución considerable de los hematíes nucleados y una apreciable disminución del tumor esplénico y del estado general.

Finalizaremos esta terapéutica médica indicando el tratamiento higiénico; el reposo, la vida campestre, la buena y sustanciosa alimentación, en muchos casos tiene una acción más evidente que la de los medicamentos, y a esto se puede añadir una acción profiláctica ante las causas que suelen agravar el estado de los pacientes, tales como el ejercicio pesado, las emociones, el trabajo intelectual intenso, etc.

Para finalizar con el estudio terapéutico-médico diremos que el concepto de la eficacia o de la relativa inutilidad del tratamiento médico, sirve para diferenciar e individualizar mejor los diferentes

tipos de ictericia hemolíticas primitivas de las llamadas secundarias. Estas últimas no constituyen más que una especie de epifenómeno en el curso de infecciones o de intoxicaciones diversas y dependiendo de causas que actúan solamente en forma transitoria, tienen tendencia espontánea a la curación y no exigen por lo general otro tratamiento que el necesario para combatir la enfermedad que las origina.

Las ictericias hemolíticas primitivas en vez, siguen su curso a despecho de todos los tratamientos médicos tentados y si el estado general del paciente se mantiene por lo general satisfactorio, es debido a la adaptabilidad que por la cronicidad misma del proceso morboso, adquiere frente a la hemolisis. Tan es así que la mayoría de las formas que se inician desde el nacimiento o en la primera infancia, lenta e insidiosamente al punto de pasar desapercibidas, son por lo general mejor toleradas, mientras que las que aparecen en épocas avanzadas de la vida de sólo se acompañan de fenómenos anémicos más graves y la eficacia de la reacción hematopoiética es menor. La ventaja aportada por el tratamiento en estas formas se manifiestan inversamente al tiempo de su aparición y así las formas tardías con anemias profundas, son mejor influenciadas por la terapéutica, que las otras menos sujetas a oscilacio-

nes, de estado anémico mejor y de alteraciones globulares más benignas que se muestran rebeldes a todo tratamiento.

La ictericia idiopática neo-naturum no requiere tratamiento especial alguno, pues se comporta respecto a su gravedad como una ictericia hemolítica adquirida secundaria, de duración escasa y con tendencia a la espontánea curación.

En estos últimos años se ha abierto un nuevo capítulo en la terapéutica de la ictericia hemolítica primitiva, el que se refiere a la adopción de los métodos quirúrgicos.

Para muchos autores, especialmente italianos, que consideran el síndrome icterico como consecutivo a la exageración de la función esplénica, tratándose según su propia expresión de una "esplenomegalia hemolítica", han tratado por medio de la esplenectomía, suprimir la causa del proceso patológico.

Este nuevo agente terapéutico introducido por Banti en el tratamiento de las anemias esplénicas, fué empleado por éste mismo autor en las "esplenomegalias hemolíticas", enfermedad que visible-

mente por su sintomatología corresponde a las ictericias hemolíticas primitivas.

El primer caso de Banti, comunicado a la Academia de Medicina de Florencia, mejoró rápidamente y un mes después de operado fué dado de alta como curado, habiendo desaparecido la anemia, ictericia y elementos patológicos de la sangre (normoblastos, hematíes granulosos, etc., etc.)

El segundo, referido en 1911, también pertenece a Banti y es esplenetomizado al año siguiente, después de someterlo sin resultado práctico a tratamientos feruginosos, arsenicales, etc.

Al poco tiempo de operado la mejoría sobreviene rápidamente y la sangre muestra la siguiente modificación:

	12 Mayo 1912	18 Mayo	22 de Mayo	18 de Junio
Glóbulos rojos	2.450.000		3.950.000	4.500.000
" blancos.	20.000		18.800	5.400
Hemoglobina	20		38	38
Valor globular.	0.41		0.47	0.31
Resistencia globular .	—		—	—
Polinucleares neutró- filos.	57 %	ESPLENECTOMIA	89 %	47 %
Polinucleares eosinó- filos.	1.1 %		0.2 %	23 %
Linfócitos.	38 %		4.7 %	35 %
Monucleares grandes	3.9 %		6.1 %	15.7 %

Al microscopio antes de la operación, se notaba poikilocitosis; acentuada anisocitosis; ausencia de eritrócitos policromatófilos, granulosos y eritroblastos.

Con la mejoría de los síntomas sanguíneos, desapareció la ictericia, la urobilinuria y la hepatomegalia.

El tercer caso de esplenectomía referido por Banti, en lo Sperimentale de 1912 se debe a Umber quien lo coloca entre las anemias esplénicas. El resultado también fué excelente.

El 4.º de Micheli, pertenece como los tres anteriores a las ictericias punitivas del tipo Hayen-Widal. Fué operado el 23 de Mayo siendo seguido poco después de una notable mejoría de la anemia, desapareciendo la ictericia, urobilinuria y disminución de volumen esplénico.

El comportamiento de la sangre se puede ver en el siguiente cuadro:

	16 Mayo	26 Mayo	6 Junio	26 Junio
Glóbulos rojos	2.000.000	ESPLENECTOMIA	4.020.000	4.500.000
" blancos. . . .	5.280		5.600	6.375
Hemoglobina. . . .	37.5		65	75
Resistencia globular .	0.54-0.32		0.48-0.28	—

Vienen luego otros casos; de Lintvarew, que murió poco después; de Roth perteneciente a ictericias hemolíticas congénitas cuya mejoría a continuación de la intervención, se mantenía 11 años después, aunque la desistencia globular disminuída seguía en el mismo estado.

Antonelli publicó el 1913 una observación con la siguiente evolución hematológica.

	Primer Análisis	16 Julio	23 Julio	23 Diciembre
Glóbulos rojos	2.000.000		2.700.000	4.886.000
" blancos.	3.100		6.800	7.600
Hemoglobina .	26		37	80
Valor globular	0.66		0.66	0.82
Polinucle a r e s				
neutrófilos. .	69 %	ESPLENECTOMIA	87 %	46 %
" basófilos.	2 "		—	—
" eosinófilos	3 "		2 "	29 "
Forma de transición	5 "		3 "	7 "
Linfocitos. . .	13 "		12 "	15 "
Grandes monucleares . . .	6 "	6 "	3 "	
Mielocitos. . .	2 "	—	—	
Resistencia globular. . . .	—		—	0.54-0.16

23 de Julio de 1912. Al exámen microscópico se nota la disminución de la poikilocitosis, anisocito-

sis, (micro y megalocitemia), y de los glóbulos rojos granulados.

Posteriormente los casos se han multiplicado y en el año 1914, Gilbert, Chabrol, Bernard, en una comunicación en la Presse Medicale, dan a conocer, con motivo de un enfermo seguido por ellos, de ictericia hemolítica congénita, una estadística de las esplenectomías publicadas hasta la fecha en los diversos países.

El total de los casos reunidos por dichos autores llega a 50, muchos de ellos afectados de anemias esplénicas y perniciosas. De estos, más o menos 20 casos operados, corresponden a las ictericias hemolíticas primitivas de los 2 tipos debidamente constatados.

“Los resultados son, dice Copello en su II.º trabajo de adscripción, por lo general brillantes; las mejorías son evidentes, la mortalidad es exigua y analizando su causa en los casos fatales se ve que es debida a circunstancias especiales que nada prueban contra la operación en sí mism”.

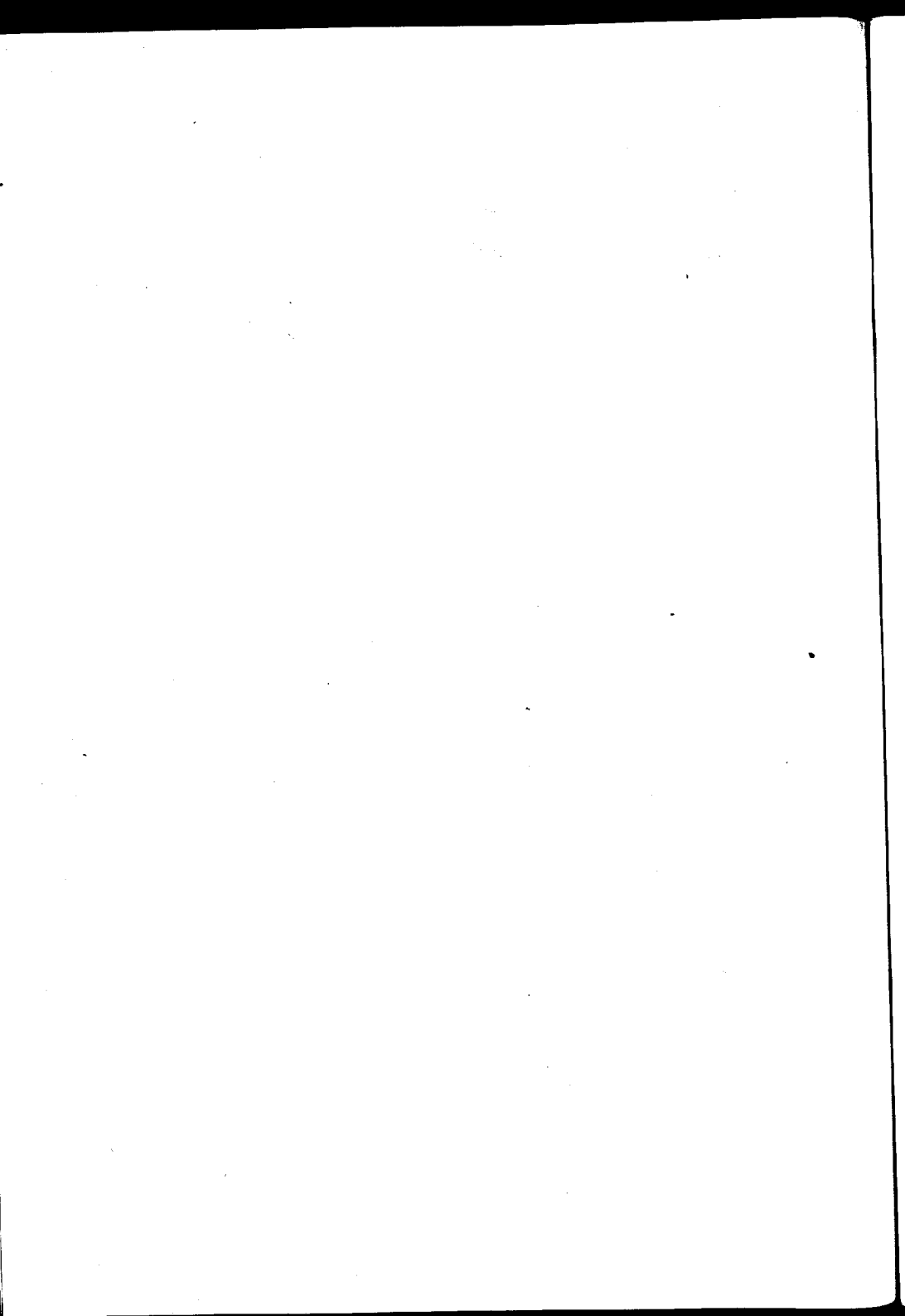
“La esplenectomía, en esta enfermedad, basada en razones de orden experimental, experiencias reptidas y confirmadas en los diversos paí-

ses demuestran el rol preponderante del bazo en la hemolítis; en razones de anatomía patológica, que demuestra en los bazos extirpados, las fases de la destrucción globular ocurrida en el parenquima esplénico; con este sólido pedestal la experiencia clínica que da el fallo definitivo, señala 18 éxitos sobre 20 operados; pero no sólo así la cifra en bruto, sino la manera rápida y decisiva de la marcha de la curación después de la extirpación del bazo”.

“Yo me creo, pues, autorizado adhiriéndome a la escuela de Banti, que ha indicado la vía quirúrgica, a declara que la esplenectomía en el tratamiento de las ictericias hemolíticas primitivas es el único tratamiento racional y el que debemos indicar con calor y entusiasmo.”

Finalizaremos este capítulo diciendo: los resultados de la esplenectomía parecen inmejorables y esto es tanto más de tener en consideración cuanto después de los frecuentes insucesos de las operaciones efectuadas por Vaquez y Giroux en 1907 sobre el bazo e hígado, parecían justificar las palabras de Chauffard. “Los enfermos de ictericia hemolíticas constituyen para los cirujanos tantos “*noli me tangere*”.

Afortunadamente los hechos las desmienten y nuevos éxitos esperan ulteriores conquistas.



CONCLUSIONES

I.—Las ictericias hemolíticas primitivas constituyen una enfermedad autónoma a las que deberán agregarse muchas de las ictericias acolúricas que aparecen incluídas entre las colémias, anemias, etc., que por sus síntomas clínicos y fórmulas sanguíneas se aproximan.

II.—En todas las ictericias hemolíticas primitivas los síntomas fundamentales están constituidos por el tinte icterico de la piel la esplenomeglia y el cuadro hematológico especial, a los cuales se añaden síntomas constantes tal como: cronicidad de la afección, acoloria y falta de decoloración de las heces.

III.—En el tipo Minkowski-Chauffard, la etiología debe estar constituída por una disercia sanguínea transmitida hereditariamente, aunque mu-

chos casos de aparición tardía hagan pensar se trate de una forma adquirida.

IV.—La denominación de ictericia hemolítica primitiva congénita tipo Minkowski-Chauffard, puede ser sustituida ventajosamente por el de ictericia crónica acolúrica esplenomegálica tipo Minkowski-Chauffard, que esquematiza la sintomatología fundamental.

V.—La etiología en el tipo Hayem-Widal, responde a una forma especial de intoxicación hemática.

VI.—En las ictericias hemolíticas primitivas, el síntoma ictericia se hace a expensas de las transformaciones hemoglobínicas, independientemente del sistema hepato-biliar que permanece inalterado, y cuando estas modificaciones aparecen deben considerarse como fenómenos secundarios.

VII.—La hematología da la clave de la enfermedad y los análisis hemtológicos constituyen la base fundamental del diagnóstico diferencial.

VIII.—La hipoglobulia constituye un síntoma de frecuencia tanto en uno como en otro tipo de ictericia hemolítica primitiva y su causa es la hemólisis patológica.

IX.—La disminución de la resistencia globular es el síntoma indispensable y primordial que debe

investigarse siempre que se sospeche una ictericia hemolítica.

X.—La resistencia globular deberá investigarse usando el método de la sangre en total y de hematíes desplasmalizados, pues muchos enfermos que presentan una resistencia normal con el primero, muestran con el segundo una evidente fragilidad. Los glóbulos de sujetos normales dan siempre idénticos resultados usando uno u otro procedimiento.

XI.—La microcitemia es únicamente una manifestación de frecuencia.

XII.—La anisocitosis, poikilocitosis, presencia de eritoblastos, mielocitos, mieloblastos, glóbulos rojos granulados y policrmatófilos, responden como en toda anemia a fenómenos de reacción modular, intensa, de parte de los órganos hematopoiéticos.

XIII.—El alto porcentaje de los glóbulos rojos granulados constituye la nota personal de las fórmulas citológicas en las ictericias hemolíticas primitivas y este porcentaje es aún mayor en la forma adquirida que en la congénita.

XIV.—Los hematíes granulados presentan una resistencia globular mayor que los normales y en los períodos de regeneración hemática la resistencia de la sangre crece con el aumentar del número de aquellos.

Por eso es que se los debe considerar como proceso de defensa del organismo, contra las causas que determinan la fragilidad de esos glóbulos.

XV.—La leucitosis no adquiere modalidad característica alguna pero es más pronunciada y frecuente en la forma adquirida que en la congénita.

De la fórmula leucocitaria sólo llama la atención una constante eosinofilia.

XVI.—En las ictericias por fragilidad globular el suero se muestra siempre desprovisto de propiedades globulicidas, a la inversa de las ictericias de origen sanguíneo de resistencia globular normal cuya destrucción hemática se debe a hemolisinas circulantes en la sangre.

XVII.—El suero de los enfermos atacados de ictericias hemolíticas adquiridas tiene propiedades aglutinativas para sus mismos glóbulos; este fenómeno falta en el tipo congénito y es excepcional en las ictericias de retención.

XVIII.—La anatomía-patológica nos muestra la ausencia de lesiones del hígado y vías biliares. Por el contrario la sobrecarga de pigmento férrico indica una hemólisis anormal.

Las modificaciones de la médula ósea evidencian la defensa del organismo contra la incesante destrucción globular.

El aumento de volumen como la congestión in-

tensa del bazo hacen presentir un importante papel patogénico aceptado por varios autores y negados por otros, que consideran a la esplenomegalia más que como una causa, la consecuencia de la ictericia hemolítica.

XIX.—Para diferenciar las ictericias hemolíticas primitivas de las formas que se le aproximan se tendrá en cuenta ,además de las particularidades clínicas, los caracteres hematológicos propios y muchos de ellos exclusivos de aquéllas. (Fragilidad globular, glóbulos rojos granulosos y polieromatófilos en crecidas proporciones, ausencia de glóbulos punteados, leucocitosis, eosinofilia, auto-aglutinación globular, etc., etc.)

XX.—La terapéutica médica en las ictericias hemolíticas primitivas, si bien mejora algunos síntomas no ha dado los resultados esperados. Entre ellos deberán prescribirse, el tratamiento higiénico y el dietético. Merecen ensayarse las curas ferruginosas, arsenicales, opoterápicas y radioterápicas. Están aún en observación, a la espera de las confirmaciones estadísticas, el empleo de la colestestina y el suero hemopoyético.

XXI.—La terapéutica operatoria parece llamada a un gran porvenir. Iniciada con Banti satisfac-

toriamente no hace más de 10 años, los éxitos anotados suman una veintena de casos.

Sin entusiasmos diremos; la experiencia nos enseñará lo que de esto merece apartarse como bueno.

Historias Clinicas

El objeto del presente trabajo, es presentar una familia casi totalmente afectada, del tipo congénito de las ictericias hemolíticas, como podrá verse en el cuadro genealógico y las historias clínicas que van a continuación.

La rama paterna, única afectada, está solamente representada por el padre, con síntomas hemolíticos y esplenomegalia; luego vienen los hijos, en número de 12, (otros 2 murieron en la infancia), de los que 10 presentan poussées sub-ictéricas y esplenomegalia y los 2 restantes permanecen aparentemente sanos.

Uno de los hermanos; una mujer, casada con un hombre sano, tuvo 3 hijos de los que 2 tienen los síntomas clásicos de la enfermedad.

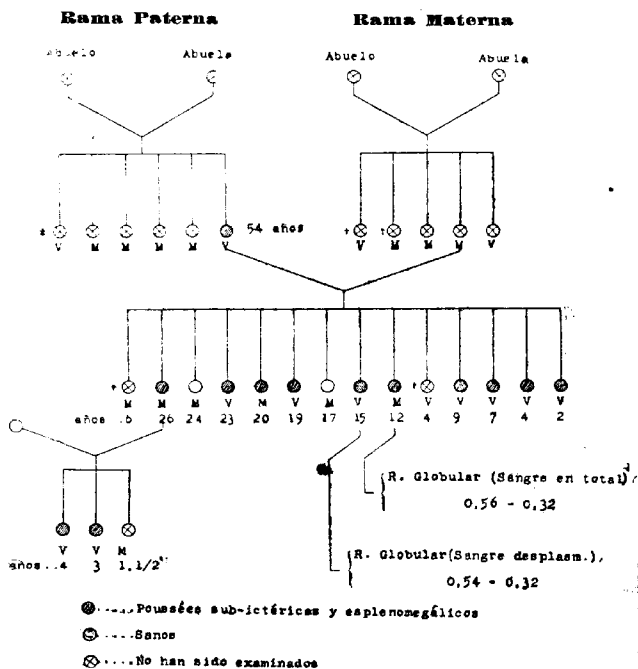
Las historias que van a continuación, se refieren a los hermanos Humberto y Agustina, 19 y 20 años respectivamente, que ingresaron al servicio de medicina del Hospital.

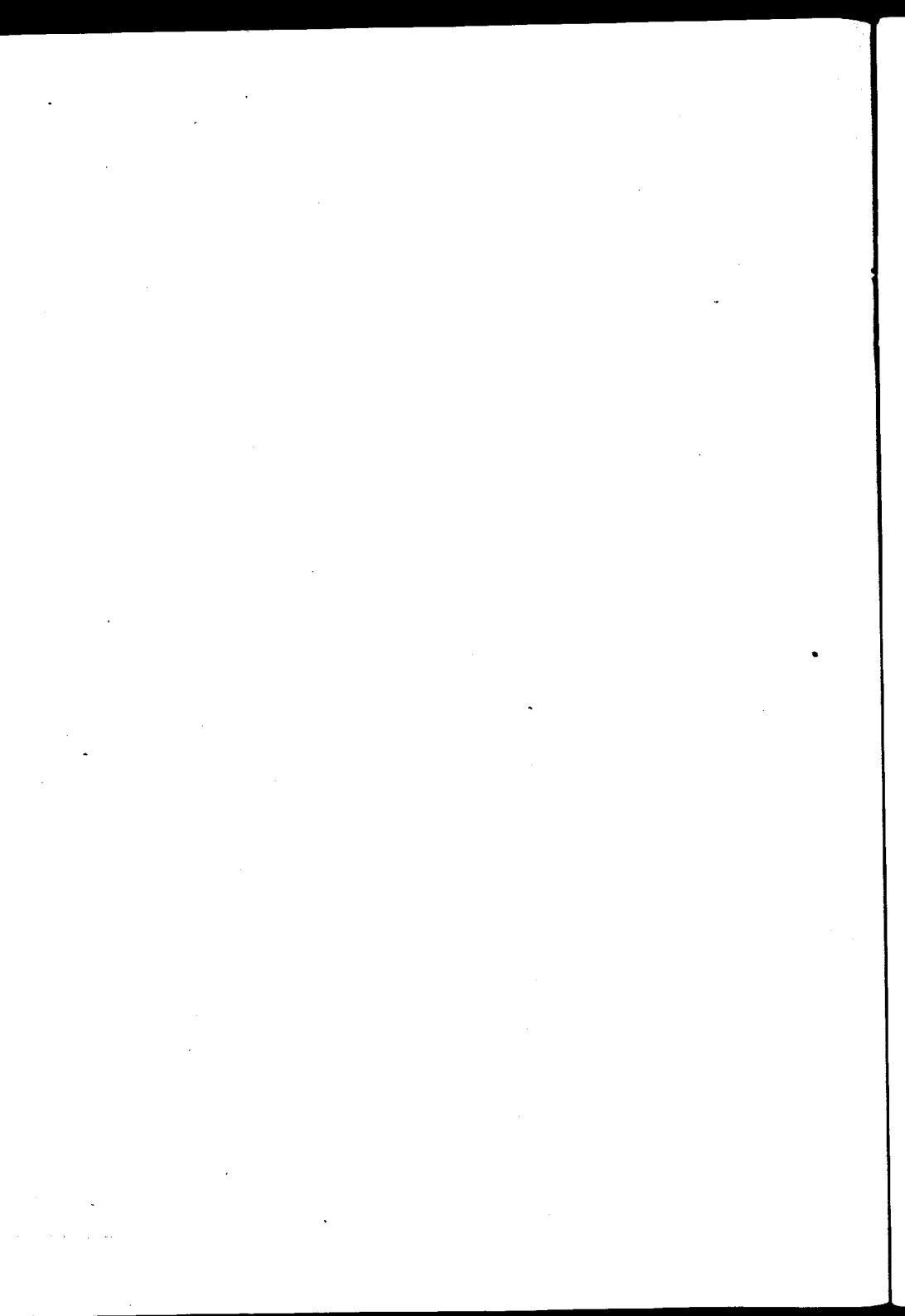
También acompañamos, en el cuadro, el resultado del análisis de la resistencia globular, efectuada sobre la sangre de los hermanos Pedro y Sofía, de 15 y 12 años respectivamente, quienes concurrieron al Laboratorio, a indicación nuestra.

Los demás sólo fueron sometidos a examen clínico en el Consultorio.

Cuadro Genealógico

De la familia F.





Nombre: Humberto F.
Edad: 18 años.
Estado: Soltero.
Nacionalidad: Argentino.
Profesión: Agricultor.
Nacido: Santiago del Estero.
Domicilio: San Martín (F. C. C. A.)
Fecha de ingreso: 9 de Mayo de 1916.
Fecha de salida: 1.º de Julio 1916.
Diagnóstico: Ictericia hemolítica congénita-ti-
po Minkowski-Chauffard.
Exito: Estacionario.

ANTECEDENTES HEREDITARIOS

Sus abuelos paternos viven y han sido siempre sanos.

El padre, hombre de 54 años, italiano, es de

buena conformación esquelética, de estatura elevada pero delgado y de regular estado general. El color bronceado de la cara borra un tinte pálido y disfundido a todo el cuerpo y a las mucosas.

A los 12 años de edad estuvo en Francia, trabajando como minero, permaneciendo allí 6 años de donde pasó a Argelia, con la misma ocupación. Durante esa estadía en Africa contrajo una fiebre amarilla, de la que le quedaron frecuentes poussées ictéricas, afligiéndolo alternativamente durante un año y que para librarse emigró a nuestro país donde curó permanente y completamente. Desde entonces estuvo siempre bien, aunque delgado y pálido. Niega venéreas. Admite haber abusado de los alcoholes en su juventud, pero desde 20 años a esta parte es muy moderado.

Actualmente dice sentirse bien y durante su estadía en América no estuvo nunca enfermo, no obstante la pesada tarea que le obliga la atención de sus campos y negocio de maderas. Presenta además del tinte bronceado pálido cutáneo una ligera dureza de las arterias periféricas; bazo aumentado de volumen alcanzando al ombligo sin que esto le moleste en lo más mínimo. Contrajo matrimonio a los 2 años con una mujer sana y robusta, nacida en América, hija de familia piemontesa muy sana; tuvieron 14 hijos, de los que Humberto representa el 6.º en la serie; 2 de éstos murieron a consecuencia

Las extremidades inferiores presentan en la parte anterior e interna, varias ulceraciones redondeadas de 1 a 2 centímetros de diámetro, de bordes rojos y algo levantados, fondo supurante, alguna de ellas cicatrizadas dejan una mancha roja oscura, otras en vías de cicatrización, presentan el aspecto de granos de ectima.

Sistema nervioso. — Inteligencia clara, memoria buena; conversa correctamente y con cierta ilustración.

Reflejos. — Normales tanto los cutáneos como los tendinosos.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Mayo 10. — Se le somete a inyecciones de codilato de Na, (0,05 gs. diarios) y curaciones cada 2 días de sus úlceras.

Los días sucesivos es ometido a análisis de sangre, orina, materias fecales y pus, cuyo resultado detallamos a continuación.

Junio 16. — Resultado de la cutircacción efectuado 3 días antes: negativo.

Junio 18. — Presión arterial (Pachón). — P. Mx=17 m. mls. P. Mn.=5 m. mls.

Junio 20. — En los días sucesivos hasta hoy, desde la fecha de ingreso, se ha notado las frecuen-

tes variaciones del color de las orinas; unas veces francamente colúricas y otras el tinte es más claro.

Junio 22. — Se observa en el tercio inferior interno de la pierna una intensa foliculitis en la vecindad de las ulceraciones ya en vías de cicatrización, presentan numerosas papulitas blancas sobre fondo rojo edematoso e infiltrado.

No hay adenitis inguinal. — El exámen del pus muestra la presencia de numerosos glóbulos blancos pero no de bacterios.

Junio 23. — Se practican inyecciones de la serie de vacunas anti-estafilococicas Dessy (A. - B - C).

Julio 10. — Sale del servicio mejorado de su afección cutánea.

El beneficio aportado por el tratamiento arsenical ha sido casi nulo para su estado general.

En el transcurso de su estadía en el servicio se aconsejó la espenectomía, que no fué aceptada por sus padres.

ANALISIS DE LABORATORIO

Orina

	20-V-918	3-VI	1-VII
Densidad	1.020	1.020	1.020
Reacción	ácida	ácida	ácida
Color	Castaño	Cast. claro	ámbar obsc.
Albúmina	No hay	No hay	No hay
Glucosa	No hay	No hay	No hay
Bilirubina	No hay	No hay	No hay

Urobilina	Hay	Abundante	Vestigios
Acidos biliares	No hay	No hay	No hay
Úrea	1.56 gs.	20.8 gs.	22.6 gs.
Cloruro	14 "	12.5 "	6.5 "
Sedimento	Normal	Normal	Normal

Junio 16. — Se busca estercobilina en las heces, con resultado positivo.

Sangre.

Junio 14. — El examen espectroscópico del suero sanguíneo muestra las bandas de la hemoglobina reducida. Existe otra banda oscura en el anaranjado que parece corresponder a la de la bilis.

Junio 1.º — Dosaje de colessterina en la sangre; efectuado con el procedimiento ponderal de Grigaut sobre 20 cc. de suero del enfermo, se obtiene la cantidad de 1.50 gs. %.

Fórmula sanguínea

Glóbulos rojos .	3.800.000	4.100.000	3.920.000
" blancos .	6.200	6.800	13.800
Hemoglobina .	68	72	67
Valor globular .	0.89	0.87	0.80
Polinucleares			
neutrófilos .	58 %	67 %	64 %
" eosinófilos	6 "	11 "	4 "
" basófilis	—	2 "	—
Linfocitos . . .	27 "	12 "	25 "
Monocleares grandes	3 "	3 "	3 "
Linfocitos grandes	—	2 "	2 "

El examen objetivo muestra: Ligera anisocitosis. — Muy escasa poikilocitosis. — Glóbulos rojos cloróticos.—Hay varios glóbulos rojos policromatófilos. — Los glóbulos granulosos se encuentran en una proporción de 30 %. —No hay parásitos maláricos.

Julio 3 — Pruebas de las hemolicinas y autoaglutinias del suero negativas.

de difteria, los otros 12, en gran mayoría presentan esplenomegalia y sub-ictericia según lo exponemos en el cuadro genealógico adjunto.

ANTECEDENTES PERSONALES

A los 3 años refiere haber sufrido de sarampión.

A los 8 años le aparece una afección febril que lo mantiene en cama durante 40 días, con cefálea, fiebre falta y diarrea. El médico que lo tendió diagnóstico fiebre tifoidea e hizo el tratamiento en consecuencia.

No ha tenido afección venérea alguna.

No es bebedor. Regular fumador.

ENFERMEDAD ACTUAL

Desde su infancia presenta una acentuada coloración anémica de la piel, no obstante lo cual se sentía en perfecto estado de salud, cabalgaba horas enteras, practicaba ejercicios pesados y atendía con su padre las ocupaciones campestres sin que ninguna molestia se lo imbidiera; sólo de tanto en tanto tenía vértigos. A los 10 años fué visitado por Graziadei en el Hospital Mauriziano Humberto I de Turín donde se le hizo una serie de inyecciones de arseniato de Fe sin modificar su tinte anémico.

Actualmente ingresa por una ulceraciones aparecidas en las piernas 7 meses atrás, a ambos lados de la cresta tibial, iniciada en forma de pequeña mácula, para transformarse en pápula creciente y luego abrirse dejando una ulceración, de donde emana pus amarillento. En un principio fué sometido a cuidado médico con cuyo tratamiento mejoró, pero recidivó al poco tiempo.

No ha tenido elevación térmica alguna.

Tiene buen apetito. Su alimentación ha sido variada y sustanciosa, digestiones buenas. Mueve con regularidad el vientre, heces coloreadas y de tinte normal. Micciones normales, orina ligeramente colorada, algo turbias y en buena cantidad.

ESTADO ACTUAL

Enfermo de buen desarrollo. Esqueleto bien conformado. Tejido muscular bien desarrollado. Panículo adiposo en cantidad normal.

Llama la atención el tinte anémico y sub-ictérico de la piel.

Cabeza — Bien conformada, tipo dolicocefalo. Cabello castaño, bien implantado y abundante.

Ojos. — Agudeza visual normal. Pupilas iguales, ligera midriasis, reaccionan bien a la luz y a la acomodación. Conjuntivas manifiestamente sub-ic-

térics. Movilidad ocular normal, no hay nistagmus.

Nariz y Oídos. — Normales. Agudeza sensorial conservadas.

Boca. — Lengua húmeda, ligeramente saburral en el medio; no hay temblor fibrilar. Dentadura bien conservada y completa; implantación buena. Mucosa buco-faríngea normal. Existe reflejo faríngeo.

Cuello. — Normal. No se palpan ganglios hipertrofiados. Ligeros latidos arteriales.

Tórax. — Bien conformados. Buena excursión respiratoria.

Pulmones. — Vibraciones vocales conservadas en toda la superficie pulmonar. A la percusión ambos pulmones dan una sonoridad pulmonar normal.

Las bases están libres y excursionan en una extensión de tres centímetros.

A la auscultación se oye el murmullo vesicular conservado en todo el ámbito pulmonar. No hay broncofonía ni otro signo patológico.

Corazón. — Área cardíaca de percusión algo aumentada de volumen; la punta se delimita en el 5.º espacio intercostal izquierdo a un través de dedo por dentro de la línea mamaria. Grandes vasos normales.

A la auscultación, en todos los focos se oyen to-

nos; 1er. tono mitral ligeramente soplante; 2.º algo impuro, los demás son normales.

Pulso.— Amplio, regular, buena tensión, frecuencia 63'.

Abdomen.— Vientre de conformación regular, algo flácido. — No hay dolor a la palpación superficial ni profunda. — No se palpan cuerdas cólicas.

Estómago e Intestinos.— Nada de particular.

Hígado.— Aumentado de volumen. — Límite superior a nivel de la 4a. costilla; límite inferior sobrepasando dos traveses de dedos por debajo del reborde costal; se palpa un reborde liso algo duro, no doloroso, que se mueve con la respiración. — No hay red venosa superficial visible.

Bazo.— Sumamente aumentado de volumen. — Se palpa un tumor esplénico que sobrepasa 3 centímetros a derecha y 2 por debajo del ombligo; es duro, liso, profundamente escotado por delante, excursiona bien con los movimientos respiratorios, mate a la percusión dando la misma impresión que el bazo de los leucémicos. — No es doloroso a la palpación.

Organos génito-urinaros— Normales.

Extremidades — Bien conformadas. — Fuerza muscular conservada; no hay temblor ni signo de Burke. — Existe una micro-poli-adenia inguino-axilar. — No hay edemas ni redes varicosas.

II

- Nombre. — Agustina F.
Edad. — 18 años.
Estado. — Soltera.
Nacionalidad. — Argentina.
Profesión. — Quehaceres domésticos.
Nacida. — Santiago del Estero.
Domicilio. — San Martín (F. C. C. A.)
Fecha de ingreso. — 15 diciembre de 1917.
Fecha de salida. — 31 de diciembre de 1917.
Diagnóstico. — Ictericia hemolítica congénita.
— Tipo Minkowski-Chauffard.
Exitó. — Estacionario.

ANTECEDENTES HEREDITARIOS

Véase historia precedente.

ANTECEDENTES PERSONALES

A los 3 años tuvo sarampión y 3 años después
fué afectada de una afección aguda gastro-intesti-

nal que le duró 40 días; desconoce la naturaleza.

A los 15 años comienza a reglar, periódica y normalmente; actualmente estas son escasas, de 2 días de duración, precedida de dolores en la fosa iliaca y adelantadas de 2 a 3 días.

Tiene buen apetito. — Es algo constipada; heces coloreadas. — Micciones normales, orinas muy cargadas y en regular cantidad.

ENFERMEDAD ACTUAL

Según refiere la madre; desde la infancia ha sido siempre pálida con un ligero tinte amarillento, (fenómeno que observó en la mayoría de sus hijos).

En el mes de Noviembre del año pasado, sintió un intenso dolor iniciado bruscamente, en el hipocondrio izquierdo, teniendo poco tiempo después una coloración amarilla de la piel, síntomas que duraron 4 días.

Hace 2 meses, como consecuencia de una caída del caballo, golpeándose sobre el costado derecho, le apareció un violento dolor en el hipocondrio derecho con irradiación al hombro del mismo lado durándole más o menos 4 días; poco tiempo después, sus tegumentos adquirieron un tinte icterico, sus orinas, ya escasas, se tiñeron de un color caoba y las materias fecales aclaradas con aspecto de masi-

lla, que al poco tiempo readquieren la coloración normal.

Durante los 2 primeros días tiene hipertermia, siendo seguido luego por una copiosa epistaxis. El dolor, que antes estaba en el hipocondrio derecho pasó a izquierda, siendo fijo y constante, sin irradiación ninguna y que desapareció a los 4 días.

Desde el fin de la primera semana nota que los miembros inferiores se edematizan en proporción a la oliguria; una y otra desaparecen poco después.

El 7o. día le aparecen calofríos, sudores profusos que duran 2 días.

Apetito disminuído; ha descendido unos 8 kilos de peso en estos 2 meses de enfermedad.

ESTADO ACTUAL

Mujer joven; buen desarrollo esquelético y muscular; panículo adiposo en discreta cantidad; piel blanca con acentuado tinte icterico; sistema piloso desarrollado.

Cabeza. — Cráneo mesocefálico; regular cantidad de cabellos, cejas y pestañas de color castaño obscuro.

Cara. — Presenta una cicatriz redondeada, sobre la frente, a izquierda de la línea media, consecutiva a un forúnculo, y otra debajo del surco nasogenial.

Ojos.— Tinte icterico de las conjuntivas. — Agudeza visual, motilidad ocular y reflejos óculo-y reflejos óculo-papilares normales.

Nariz y Oídos.— Normales. — Buena agudeza sensorial.

Boca.— Mucosas pálidas ictericas. — Dentadura completa y bien conservada. — Lengua ligeramente saburral.—Amigalas normales.—Falta el reflejo faríngeo.

Cara.— Normal. — No se ven latidos arteriales, ni se palpan ganglios.

Torax.— Parte superior normal; ambos hipocondrios abovedados, siendo más pronunciado a izquierda donde visto por detrás se nota una escoliosis a nivel de la columna dorsal inferior, con convexidad a la izquierda abarcando una extensión de 5 vértebras. — Mamas flácidas y desarrolladas.

Pulmones.— La excursión respiratoria que es normal en la parte superior es más amplia a derecha, sobre todo en el hipocondrio. — Tipo respiratorio, costo-abdominal.

Vibraciones vocales conservadas en ambos pulmones; solamente en la base izquierda es más débil.

A la percusión se encuentra una sonoridad normal. — Las bases excursionan bien; la izquierda se encuentra a 2 traveses de dedos por arriba de la derecha.

A la auscultación se oye el murmullo vesicular acentuado; respiración pueril.

Los signos pulmonares por delante son también normales.

Corazón.— Area cardíaca de percusión algo aumentada, especialmente a expensas del ventrículo izquierdo. — La punta se delimita en el 5o. espacio intercostal, sobre la línea mamaria izquierda. — Hay un ligero choque difuso sobre la pared costal.

A la auscultación se oye una ligera impureza del primer tono en los focos mitro-aórticos. — El 2o. tono es normal. — Auscultando en la zona media del corazón y en el foco mitral se oye un soplo suave el 1er. tiempo, sin propagación axilar y que se debilita en posición sentada.

Pulso.— Igual, poco amplio, poco tenso, rítmico, frecuencia 82 al minuto.

Abdomen.— Vientre flácido, palpable, no doloroso. — No se palpan cuerdas cólicas. — No se perciben redes venosa colaterales. — Espacio de Traube desaparecido a la percusión.

Higado.— Duro, no doloroso, de forma conservada.

Límite superior a nivel de la 5a. costilla; límite inferior a 3 traveses de dedos por debajo del rebor-

de costal, alcanza al epigastrio en la línea media.

— Se palpa bien un borde liso, regular y duro.

Bazo. — A la palpación se percibe un bazo muy aumentado de volumen de borde redondeado, liso, duro y con una escotadura en su parte interna; presenta el aspecto del bazo leucémico.

A la percusión, su límite postero-superior alcanza a la a7. costilla, por detrás de la línea axilar, por debajo alcanza a 4 traveses de dedos, más abajo del ombligo; el borde posterior se confunde con la matidez lumbar; el borde anterior sobrepasa un través de dedo por delante de la línea media.

Aparato génito-urnaria. — Normal.

Extremidades. — Bien desarrolladas; no hay edemas en las extremidades inferiores.

Sistema nervioso. — Enferma ilustrada e inteligente, conserva buena memoria y afectividad. — Sensibilidad normal.

Reflejos. — Normales tanto los cutáneos como los tendíneos.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Diciembre 18. — El bazo parece disminuído algo de tamaño y su borde se encuentra algo más a la izquierda.

Diciembre 20. — Tanto el hígado como el bazo presentan una ligera reducción de volumen.

El borde hepático inferior se halla a 2 traveses de dedo del reborde costal así como el borde anterior del bazo se percute y palpa 2 centímetros por dentro del límite primitivo.

Diciembre 26. — Resultado negativo de la cutireacción efectuada 3 días antes.

Diciembre 27 — Se le inyectan 2 c. c. de azul de metileno al 5 por ciento por vía subcutánea, a las 11.30 a. m.

A la 1.40 p. m. tiene su primera micción; la orina aparece de color ordinario. — A las 6 p. m. las orinas de la 2a. micción presentan un ligero reflejo verdoso a traslús.

Diciembre 28. — 3a. micción a las 6.30 a. m., el color de la orina es intensamente, verde que se mantiene 4 y 10 horas después, habiendo en esta última comenzado a disminuir el tinte.

Diciembre 29. — 7a. micción, orinas de color menos intenso; éste aclaramiento se acentúa aún por la tarde y por la noche.

Se le suministran 80 gs. de levulosa en poción.

Diciembre 30. — La orina de la mañana apenas presenta un tinte verdoso y por la noche ha adquirido su color castaño claro normal.

Diciembre 31. — La primera micción del día presenta nuevamente el tinte verdoso acentuado, que disminuye rápidamente en el resto del día.

El análisis no ha demostrado la presencia de glucosa en la orina, habiéndose efectuado los 3 días consecutivos.

Enero 10. 1918. — La enferma es dada de alta prescribiéndose la cura arsenical.

Durante su estadía en el Hospital se propuso efectuarle la esplenectomía, lo que fué rehusado a instancias de los padres.

Se trata de un caso de ictericia hemolítica congénita, tipo Minkowski - Chauffard, a forma de anemia perniciosa progresiva, según puede verse en el cuadro hematológico.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Orina	17-XII	24-XII	29-XII
Densidad	1.022	1.022	1.020
Reacción	ácida	ácida	ácida
Color	Castaño	Cast. obscuro	ámbar obsc.
Albúmina	No hay	No hay	No hay
Glucosa	No hay	No hay	No hay
Bilirubina	Hay	Hay	Vestigios
Urobilina	Abundante	Abundante	Hay
Acidos biliares	Vestigios	Vestigios	Vestigios
Urea	24.6 gs.	12.4	20.5 gs.
Cloruro	5 "	3.9 "	6 "

Diciembre 20. — Se investiga la presencia de estercobilina en las heces con resultado positivo.

Sangre.

Fórmula sanguínea—Diciembre 20.

Glóbulos rojos.	2.400.000
" blancos.	7.800
Hemoglobina.	50
Valor globular.	1.04
Polinucleares neutrófilos.	70 %
" eosinófilos	3 "
Linfocitos.	23 "
Monuclares grandes.	2 "
Formas de transición	2 "

El examen directo muestra.—Anisocitosis marcada. — Ligera poikilocitosis y microcitemia. — Abundantes policrómatofilos.—Glóbulos rojos granulosos en proporción de 30 %. — No hay parásitos maláricos.

18 Diciembre.—Reacción Wassermann; débilmente positiva.

Enero 12.—Dosajes de colessterina en el suero (método Grigaut); 1 % de colessterina pura.

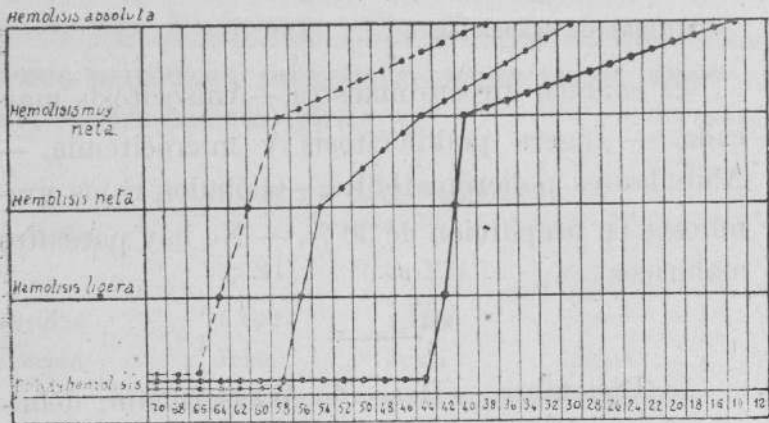


Diciembre 29.—Auto-aglutinación y propiedades hemolíticas del suero, negativas.

Diciembre 25 de 1917.

Resistencia globular { (Sangre en total)=0,58—0,30
(Glóbulos desplasmalizados)=0,66—0,40

TRAZADO GRÁFICO



- Sangre normal.
- Sangre del enfermo (sangre en total)
- Sangre del enfermo (desplasmalizada)

BIBLIOGRAFÍA

- Abrami.** — "Nuveau cas d'ictères hémolytique, congénital et familiais". —Bull. et meur. de la Soc. méd. des Hôp.—16 Oct. 1908.
- Abrami et Richet.** — "Ictère hémotogène streptococcique au cours d'une septicémie puerperales". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris.—4 Marz 1910.
- Achard et Loeper.** — "Les globules blancs dans l'ictère et dans quelques intoxications".—C. R. de la Coc. de Biol.—23 Feb. 1901.
- Albu.** — "Ueber intermittirenden cronischen Icterus".—Deuts. med. Woch.—1898, pág. 201. (2).
- Anders.** — "Jaundice, with reports of interesting illustrative cases: a contribution to the toxic forms of this conditions".—Am. Journ. of the med. Sciences.—Abril 1903.
- Antony.** — "Deux cas d'ictère acholurique".—Bull. et mém. de la Soc. Méd. des Hôp.—16 Nov. 1910.
- Antonelli.** — "Intorno agli itteri emolitici. Effetti della splenectomia su di una forma acquisita".—Policlínico, parte médica, 1903, xx, 315.
- Antonelli G.** — "Colesterinemia é resistenza globulare negli stati anemico".—Policlínico (clin. med.), 1914, pág. 341.
- Antonelli G.** — "Splénomégalie primitive".—Gaz. degli Osp., 10 Agosto 1915.
- Arcangeli.** — "La Clorosi".—Roma, 1897.
- Arkwright.** — "Sull'ittero da obliterazione congenita dei vasi billari".—Riasunti negli Arch. de méd. infantile. — 19 Agosto 1903.
- Arinkin.** — "Zur Trage über die morphologischen Veränderungen des Blutes bei Icterus". — Wratschebnaja Gazeta. — 195, No. 1 y 2. (2).
- Armstrong.** — Brit. Méd. Journ., 10 Nov. 1915. (5).
- Armand-Deuille et Feuille.** — "Un cas d'anémie splénomégalique avec fragilité globulaire".—Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp.—12 Feb. 1909.
- Ascoli.** — "Iso-aglutinine ed isolisine dei sieri di sangue umano".—Clin. Med. Italiana, 1901, Nos. 1 y 7.

(1) Citado de Brulé (Tesis de Paris).

(2) Citado de Cavazza (Ictero emolitico primitivo).

(3) Citado de Rossi (Ictero emolitico primitivo).

(4) Citado de Banti (Lo Sperimentale).

(5) Citado de Copello (Esplenectomia en las anemias crónicas).

- Askanazy.** — "Ueber einen interessanten Blutbefund bei rapid letal verlaufender pernicioser anämie". — Zeit. f. klin. Med., 1893, pág. 80. (2).
- Auché.** — "Ictère infectieux streptococcique dans un nouveau-né".—Province médicale, 1907, pág. 332.
- Audibert.** — "L'ictères pléiochromique éberthien".—Revue de Méd., 1909, pág. 572.
- Bachmann.** — "Eritrofagocitosis".—II Cong. med. latinoamericano, 1904.
- Baldassarri.** — Centralbl. f. allgem. Pathol. und. Pathol. Anatomie, 1896. (5).
- Banti.** — "La milza nelle itterizie pleiocromiche".—Gazzetta degli Ospedali, 1895, No. 47.
- Banti.** — "Rapporti fra polmonite e ittero".—Centralb. f. Bakter. n. Parasitenkunde, 1896.
- Banti.** — "La splenomegalia emolitica".—Patologica, No. 70, 1911. (6).
- Banti.** — "La splenomegalia emolitica". — Acc. medico-fisica, 11 Marzo 1911. (6).
- Banti.** — "La splenomegalia hémolytica".—Sem. méd., 1912, pág. 265.
- Banti.** — "La splenomegalia emolitica anemopoietica. Ufficio della milza nell'emolisi".—Les Sperimentale, 1913, pág. 323.
- Banti.** — "La splénomegalie hémolytique, et rôle de la rate dans l'hémolyse".—Sem. médicale, 1913, pág. 313.
- Bar et Bénou.** — Bull de la Soc. de Biol., 1895.
- Barlow.** — "Un caso d'ittero maligno consecutivo a scarlattina". — Del. Brit. med. Journ., 1907. (2).
- Barlow a Betti Shaw.** — "Inheritance of recurrent attacks of Jaundice and of abdominal crises with Hepatosplenomegaly".—Med. Press, and Circul., Octubre 1902.
- Basile.** — "Gli itteri emolitici". — Il Policlinico, Sez. pract., 1909, pág. 7.
- Bastai P.** — "Sulle modificazioni apportate nel decorso delle anemie emolitiche da siero dalla splenectomia eseguita durante il decorso della anemia".—Lo Sperimentale, 1914, pág. 357.
- Bauzon.** — "Ictère des nouveau-nés".—Cong. de Rome, 1904.
- Bazzicalupo G.** — "Le moderne ricerche di laboratorio per la diagnosi ematologica delle infezione acute".—Riforma med., 1913, pág. 797.
- Befi e Galli.** — "Ricerche sul sangue e sulle urine del neonato e del bimbo".—Journal de fisiol. et pat. gñer., 15 Sep. 1907.
- Beneke.** — "Ueber den Kernikterus der Neugeborenen".—Münch. med. Woch., 8 Oct. 1907. (3).
- Bénéch et Sabrazés.** — "Ictère hémolytique chronique avec splénomégalie".—Gaz. hebdom. des sciences med. de Bordeaux, Oct. 1909. (2).
- Bezjamin u. Sluka.** — "Ueber eine chronische, mit Icterus einhergehende Erkrankung des Blutes".—Bel. Klin. Wochen., 1907, pág. 1065. (2).
- Berard.** — Lyon medicale, 1906, pág. 721.
- Beretti.** — "Studio clinico e sperimentale sul significato delle emazie granulose negli itteri emolitici e in altri stati normali e patologici".—Testi di laurea. Roma, 1909.
- Bernard et Troisier.** — "Sur un cas d'intoxication saturnine avec méningite, anémie et ictère".—Bullet. mém. de la Soc. méd. des Hôp., 1908, vol. I, pág. 753.

- Besson. — "Contribution à l'étude des ictères de la première enfance". — Thèse de Montpellier, 1909.
- Bourmann. — "Un cas d'ictère hémolytique syphilitique".—Soc. Méd. des Hôp. de Paris.—2 Dic. 1910.
- Bettelheim. — Deutsch. Arch. für Klin. Med., vol. xxxiii. (2).
- Bettmann. — "Ueber eine besondere Form. des chronischen Ikterus". — Munch. med. Wochen., 5 Junio 1900.
- Bezançon et Labbé. — "Traité d'hématologie".
- Bezzola. — "Sul potere iso-aglutinante ed iso-litico dei sieri di sangue umano". — Clin. Med. Italiana, 1902, N. 8.
- Bichwski. — "Splénomegalie familiale". — (Wiener Klin. Woch.) Sa Arch. des mal. du coeur, etc., 1912, No. 44. (1).
- Biffi. — "Eritrociti granulosi di Chauffard-Tiessinger e policromatofilia". — Boll. delle Scienze med., 1908, pág. 249 y 296.
- Biffis. — "Sull'ictero emolitico".—Riforma méd., 1915, pág. 11, 42, 64 y 95.
- Bigard. — "Les ictères hémolytiques".—Journal de Méd. interne., 30 Enero 1909.
- Bittorf. — (Breslau). — "De l'ictère hémolytique".—Semaine méd., 6 Mayo 1914.
- Biltorf. (Breslau). — "De l'ictère hémolytique". — (xxx. Cong. alemán de med. int.). En Arch. des mal. de coeur, etc., 1914, pág. 618. (3).
- Biondi. — "Nuove osservazioni sulle emazie negli stati anemici".—Riv. crit. di clin. med., 1908, pág. 210.
- Biondi. — "Sulla natura delle sostanze cromatofole endoglobulari degli eritrociti negli stati anemici".—Riv. crit. di clin. med., 1910, pág. 164.
- Blum. — "Ikterus haemolyticus". — Resoc. della seduta della Soc. med. di Straburgo, 8 Mayo 1909. (2).
- Blumberg. — "Einiges über die croupöse Pneumonie mit Ikterus".—S. Petersburger med. Wch., 1907, No. 21.
- Bocchia. — "Sulla resistenza degli eritrociti all'emolisi e sul potere battericida del siero in animali anestetizzati con etere ó cloroformio, od in preda ad alcoolismo acuto".—Boll. d. Soc. Med. di Parma, 1909, pág. 26.
- Boix. — "Maladie du foie".—Man. de Méd. de Debove, Achard, T. VI, 1895.
- Bonanno. — "Ulteriori ricerche intorno alla causa dell'aumento della resistenza dei globuli rossi nell'itterizia".—Policlin., Sez. prat., No. 46, 1907.
- Bonnet L. — "Un cas d'ictère congenital".—Lyon méd., 1913, pág. 571.
- Bonorino Udaondo y Viton. — "Ict. crónica por fragilidad globular".—Soc. Méd. Argentina, 1914, pág. 1256.
- Bozzolo e Micheli. — "Le splenomegalie primitive".—Torino, 1910.
- Brule. — "Les ictères hémolytiques acquis".—Thèse de Paris, 1909.
- Buchan and Combie. — "Four cases of congenital Anaemia associated with Jaundice and enlargement of the spleen".—The Journ. of Pathol. and Pract., Abril 1909. (2).
- Buchan and Gibbon. — "A case of congenital Anaemia associated with Jaundice". — Schottisch med. and surgical Journal, Sept. 1906. (3).
- Bué. — Sur l'ictère des nouveau-né.—Nord. med., Nov. 1908.
- Bué. — Sur l'ictère des nouveau-né.—Nord. med., Nov. 1908. (1). Soc. Obst. de France, Junio 1908, pág. 288.
- Buraczinski. — "Ikterus ein Frühstadium der Luets".—Munch. Klin. Woch., 1907, pág. 2613.

- Buzi. — "La esplenectomia en un caso de enfermedad de Banti". — Rev. Ospedaliere, T. II, No. 24, 1912.
- Cade et Challer. — "Ictère hémolytique et colémie familiale".—Bul. de la Soc. méd. des Hôp. de Lyon, Nov. 1908, pág. 434.
- Cade y Challer. — "Contribution à l'étude des hematies granulenses". — Prov. méd., 22 Enero 1910.
- Cade y Challer. — "Une famille d'ictériques. Colemia familiale et icteres". Vol. II, pág. 421.
- Cagnetto. — "Degli eritrociti basofili in alcune discrasie sperimentali e del loro significato morfologico". — Riforma medica, 1908, No. 8.
- Cagnetto. — "Sul comportamento della sostanza granulo-filamentosa degli eritrociti nel corso dell'emolisi".—Arch. per le scienze medicale, Vol xxxii, Núm. 1.
- Campani y Ferrari. — "Spra un cas d'ittero cronico infantile". — La Clin. méd. ital., Junio 1908, pág. 394.
- Cantieri. — "La cura di colestera in un caso di anemia splenica dei fanciulli".—Riforma méd., 1914, pág. 241.
- Cantoni e Milani. — "Itteri emolitici cronici acclurici splenomegalici".—Lavori del xix Cong. di med. int., Milano, 1909, pág. 642.
- J. Caporali. — "I Anemia cronica infantile. II Ittero cronico congenito". — La Medicina Ital., Napoli, 1905, pág. 373.
- Caporali. — "Ricerche sull'emolisi splenica".—Lavori del xix Cong. di Med. int., Milano, Oct. 1909, pág. 388.
- Carreras. — "La esplenectomia en el tratamiento de las afecciones del bazo". —B. A., Tesis, 1912.
- Casoni. — Riforma medica, 1909, No. 42.
- Casoni. — "Sulla genesi e sul significat delle emazie granulose colorabile a fresco".—Gazz. Internaz. di Medicina, 1909, páag. 549.
- Casoni. — Gli itteri emolitici. Tesi di lib. doc.—Sassari, 1910.
- Castaño E. — "Enfermedad de Banti y su tratamiento".—Tesis. Buenos Aires, 1915.
- Castañó, Iraeta. — "Enfermedad de Banti en el tercer período, curada por la esplenectomia".—La Prensa Méd. Arg., 1915, No. 22.
- Castaigne. — "Le foie et le fer; leur rapport à l'état pàthologique".—Presse Méd., 5 Dic. 1906.
- Castaigne. — "Lés icteres hémolytiques avec sidérose pigmentaire du foie". —Bull. et mem. de la Soc. med. des Hôp., 1907, páag. 1211.
- Castaigne et Simon. — "La pratique des maladies des enfants: (c. Foie)".—Bull. et mem. de la Soc. med. des Hôp., 15 Nov. 1907.
- Castaigne, Weill. — "Hemorragie meningie avec biligenie hemolytique locale". — Soc. de Biol. 19 Junio 1909.
- Castiglioni. — "Alterazioni istologiche degli organi emopoietici nelle emolisi gravi". — Morgagni, 1906.
- Cathala et Daunay. — "Recherches sur le sang et sur l'urine des nouveau-nés". — C. R. de la XI Session de la Soc. Obst. de France, 1908, pág. 332.
- Cathala et Daunay. — "Les hématies granulenses la resistance globale a la naissance et pendant les premiers jours". — C. R. de la Soc. de

- Biol., Mayo 9-1908.
- Cavazza.** — Gli itteri emolitici. — Soc. Edit. Libr., Milano 1912.
- Cecconi A.** — "Intorno all'ittero emolitico". — Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino, 1914, fasc. 5-6.
- Cecconi e Sisto.** — "Intorno all'ittero emolitico". — Riforma med., 1915, pág. 277.
- Cesaris-Demel.** — "Sulla reazione metacromatica degli eritrociti nello stato normale e nei varii stati patologici". — La Sperimentale, 1906, fasc. IV.
- Cesaris-Demel.** — "Sulla varia tingibilità e sulla differenziazione della sostanza cromatica contenuta in alcuni eritrociti". — R. Acc. dei Lincei, 1906. (8).
- Challer.** — "Contribution à l'étude de la resistance globulaire au cours de l'ictère". — La Presse Méd., 18 Junio 1910.
- Challer.** — Les ictères hémolytiques. — Thèse de Lyon, 1909.
- Challer.** — "Les ictères hémolytiques (hemolyse icterogène)". — Caz. des Frép., 14 y 21 de Mayo 1910.
- Chalmers Watson.** — "Pancreatitis with Jaundice in Scarlet Fever". — The Lancet, 1903, pág. 967, Vol. I.
- Chanel.** — "Recherche sur la résistance globulaire des hématies". — Thèse de Lyon, 1880. (4).
- Chauffard.** — "Ictère chronique dyspeptique avec cholurie minime et intermittente. Cholurie sans ictère". — Bull. et men. de la Soc. Méd. des Hôp., 10 Mayo 1901.
- Chauffard.** — "Colelithiasi pigmentaria in un caso d'ittero congenito emolitico". — Riforma Med., 1912, pág. 1002.
- Chauffard.** — "Mal. du foie". — Traité de Med. de Bouchard, Brissaud, T. V, 1902.
- Chauffard.** — "Pathogénie de l'ictère lémoiytique congénital". — Semaine Méd., 15 Abril 1914.
- Chauffard.** — "Pathogénie de l'ictères congénital de l'adulte". — Semaine Méd., 1907, pág. 25.
- Chauffard.** — "Les ictères hémolytiques". — Sem. Méd., Junio 1903, pág. 49.
- Chauffard.** — "Comptes rendus de la Soc. Méd. des Hôp.", 23 Oct. 1908. (4).
- Chauffard.** — "Cholethiase pigmentaire dans un cas d'ictère congénitale hémolytique. Analyse chimique des calculs". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 Nov. 1912.
- Chauffard et Fiessinger.** — "Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses". — Soc. Méd. des Hôpitaux, 29 Nov. 1907.
- Chauffard et Fiessinger.** — "Nouvelles recherches sur la genèse des hématies granuleuses". — Soc. Biol., 14 Dic. 1907.
- Chauffard et Fiessinger.** — "Ictère congénital hémolytique avec lésions globulaire". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 8 Nov. 1907.
- Chauffard et Fiessinger.** — "Recherches expérimentales sur les rapports entre l'hémolyse et les hématies granuleuses". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 29 Nov. 1907.
- Chauffard et Laederich.** — "De l'anémie perniciosa à forme ictérique". — Revue de Méd., 1905.

- Chauffard et Bendu.** — "La résistance globulaire normale chez l'adulte". — *Presse Médic.*, 1.^o Junio 1907.
- Chauffard et V. Sacquépée.** — Discussioni a proposito degli itteri emolitici da malaria. — *Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 13 Oct. 1908.
- Chauffard et Troissier.** — "Deux cas d'ictère hémolytique". — *Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 30 Oct. 1908, Vol. II.
- Chauffard et Troissier.** — Contribution à l'étude des hémolysines dans leur rapports avec les anémies graves. — *Bull. en mens. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 10 Julio 1908, Vol. II.
- Chauffard et Troissier.** — "Des rapports de certaines anémies splénomigaliques avec l'ictère hémolytique congénital". — *Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 19 Feb. 1909, Vol. I.
- Chevrier, Bénard et Sorrel.** — "Les formes frustres de l'ictère chloroformique". — *C. R. de la Soc. Biol.*, 1909, Vol. II, pág. 552.
- Chevrier, Bénard et Sorrel.** — "Les modifications de la résistance globulaire au cours des cholémies chloroformiques". — *C. R. de la Soc. Biol.*, Vol. II, pág. 596.
- Choroschilow.** — "Sulla patogenesi della emoglobinuria parossistica". — *Arch. des maladies du coeur, etc.*, 1908, pág. 189.
- Chaisse et Socquet.** — "Insuffisance mitrale traumatique. Asystolie. Gangrène des membres. Ictère hémolytique". — *Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 29 Mayo 1908.
- Claus M. Kalberlah.** — "Ueber cronischen Icterus". — *Berl. Klin. Wochen.*, 1906, No. 46. (2).
- Cocking.** — "A case of persistent Janldice of fifty years'standing". — *Quarterly Méd. Journal*, 1903, pág. 104. (2).
- Copella O.** — Esplenectomia en las anemias crónicas. — *II Trab. de adscrip. a la supl. de clin. quirur.*
- Gourmont J. Savy et Gaté.** — "Ictère hémolytique congénital". — *Lyon Méd.*, 1013, pág. 573.
- Darré.** — "Sur un cas l'anémie aukybstomiasique avec fragilité globulaire et ictère hémolytique". — *Bull. de la Soc. de pathol. exotique*, 1909, Vol. II, pág. 728.
- Davydow.** — "Einige Bernerzungen über den artifiziiellen Icterus". — *S. Petersb. Méd. Woch.*, 1906, pág. 17. (2).
- De Blasí.** — "Pouvoir hémolytique du sérum des malades atteints d'ankylostomiase". — *Arch. d. mal. de coeur, etc.*, 1908, pág. 723.
- Debove, Achard et Castaigne.** — "Maladies du foie".
- De Stefano.** — "Un caso di itterizia congenita". — *La Pediatria*, Marzo 1909, pág. 217.
- Di Cristofani G.** — "Ulteriori osservazioni sull'anemia splenica infantile con speciale riguardo alla etiologia ed alla patogenia". — *Arch. de mal. des enf.*, 1914, pág. 534.
- Donath e Landsteiner.** — "Nuove ricerche sulla emoglobinuria parossistica". — *Referido en Arch. des mal. du coeur, dus vaisseaux et du sang.*, 1908, pág. 728.
- Druault-Aubin.** — Sur la nature de l'ictère hémaphéique. — *Tesis de París*, 1908.

- Dumas. — "Cholesterinémie". — Tesis, Paris 1915.
- Eason. — "Sulla questione delle opsonane nella emoglobiuria parossistica". — Ed. Méd. Journal, 1907, Vol. XXI, pag. 440.
- Ehrlich, Morjewroth. — "Ueber iso-lysine". — Berlin, Klin. Wochenschrift, 1901, No. 21. (5).
- Ehni et Alexief. — "De la résistance des globules déplasmatisées dans l'anémie pernicieuse". — Soc. de Biol., 20 Junio 1908.
- Eichholt E. — "Trattato di patologia e terapia speciale medica". — Milano, III ediz., 1906-1910.
- Elefante. — "Patogenesi dell'itterizia", 1907.
- Eppinger. — "Splénectomie pour ictère hémolytique". — Arch. des malad. du coeur, etc., 1914, pag. 558.
- Eppinger L. — "Ictère familial". — Sem. Méd., 1914, Enero 14.
- Esch. — "Ueber Kernikterus des neugeborenen". — Central. F. Gynakologie, 25 Julio 1908. (3).
- Etienne. — "Sur un cas probable d'ictère hémolytique". — Rev. Méd. de l'Est., 1909, N.º 17.
- Faust M. Tallquist. — "Sulle cause dell'anessia hotriocefalica". — Extraído por el Arch. des mal. du coeur, etc., 1908, pag. 453.
- Fayolle B. — "Les ictères hémolytiques". — La Pathologie infantile, 1014, N.º 4.
- Foullé. — "Hémolyse flux leucocytaire et ictère". — Soc. de Biol., 12 Dic. 1908.
- Feyllie E. — "Considerations sur la resistance globulaire". — Soc. Méd. des Hóp. de Paris, 19 Dic. 1908.
- Fiessinger et Abrami. — "Les hématies à granulation". — Revue de Médecine, 1909, pag. 1.
- Fiessinger et Abrami. — "Les hématies à granulations". — Revue de Méd., 1909, pag. 1.
- Fiessinger et Peigney. — "Des alterations des globules rouges au coeur de la colique de plomb". — Arch. des mal. du coeur, etc., 1909, pag. 454.
- Fiori. — "Un caso di splenomegalia emolitica trattato con la splenectomia". — Lo Sperimentale, 1913, No. 2.
- C. Francioni. — "L'ictère grave chez les enfants". — Arch. des mal. des enf., 1914, pag. 213.
- Foix et Salin. — "Un cas d'hémoglobinurie paroxytique (a frigore) par altération globulaire". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hóp., 31 Dic. 1909.
- Foa. — "Sopra due casi di ittero grave da cloroformio in cirrotici latenti". — Gazz. Méd. Ital., 1907, pag. 41.
- Fould E. — "Traitement chirurgical des maladies du sang". — Semaine Méd., 21 Enero 1914.
- Fraenkel u Baumann. — "Über Hamolysinbildung und Agglutination der Staphylokokken". — Münch. Med. Woch., 1905, No. 20. (2).
- G. Froin. — "Hématolyse intra et extra-vasculaire". — Gazzette des Hópitaux, 1907, pag. 1539.
- Fusetti. — "Il comportamento degli eteri solforici nell'itterizia". — Tesis de laurea, Bologna 1910.

- Gabritschewsky.** — "Klinische hamatologische Notizen". — Arch. f. exper. Pathol., 1991, pág. 83.
- Gallois.** — "Ictère hémolytique dans un cas d'embolie pulmonaire". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 28 Dic. 1907.
- Gamaa C.** — "Contributo sperimentale allo studio della milza nell'emolisi da siero, in rapporto alle sue funzioni ematolitica ed ematopoietica". — Lo Sperimentale, 1915, pág. 123.
- Gaudy et Brulé.** — "Ictère hémolytique congénital. Autopsie". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 30 Julio 1909, Vol. II, pág. 369.
- Garnier M.** — "Ictère hémolytique acquis". — Lyon Méd., 1913, pág. 1029.
- Garnier A.** — "Ictère hémolytique acquis; traitement radioscopique". — Lyon Méd., 10 Mayo 1914.
- Gauckler.** — Role de la rate dans l'hémolyse". — Arch. des mal. du cœur et du sang., Julio 1908.
- Faucher et Abrami.** — Un cas d'ictère congénital et familiale. Autopsie". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 18 Oct. 1908.
- Gaucher et Giroux.** — "Note préliminaire sur l'ictère hémolytique de la syphilis secondaire". — Ann. des mal. vénér., Julio 1900, pág. 481.
- Gaultier.** — "La syndrome hématologique au cours de certains variétés d'ictères dits hémolytiques". 1908. (5).
- Gelle.** — "Contributions a l'étud de l'ictère hémolytique dans la syphi. secondaire". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 1.º Dic. 1911.
- Gerhardt.** — Wiener Méd. Woch., 1877.
- Ghedini.** — "Resoconti de XIX Cong. di Med. int." — Milano, Oct. 1909, pág. 271.
- Giglioli.** — "Ittero ed infezione tifica". — Rivista crit. di clin. med., 1901, pág. 105.
- Gilbert.** — "Mal. du foie". — Traité de Méd. de Brouardel. Gilbert, T. V, 1898.
- Gilbert.** — "Action du plomb sur le sang". — Acad. royale de Med. de Belgique, 31 Oct. 1908. (2).
- Gilbert, Castaigne et Lereboullet.** — "Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. L'ictère familial". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 27 Julio 1900, pág. 947.
- Gilbert-Chabrol.** — Intoxication par tonilendamine. — Soc. de Biologie, 2 Julio 1910.
- Gilbert et Chabrol.** — "Sur l'origine des ictères pour hyperhémolyse". — Congr. de méd. franç., 1911, Lyon.
- Gilbert et Chabrol.** — "Rôle de la rate dans l'ictère acolorique simple". — Journal méd. franç., 15 Dic. 1911.
- Gilbert, Chabrol et Berard.** — "Quelques donnés recents sur l'emolyse splénique". — Paris Méd., 6 Julio 1912.
- Gilbert, Chabrol et Bérard.** — "La splénectomie dans les ictères cronique splénomégamiques". — Presse Méd., Enero 19, 1914.
- Gilbert, Chabrol et Bérard.** — "La splénectomie dans les ictères croniques splénomégamique". — La Presse Méd., N.º 3, 1914.
- Gilbert, Fournier.** — Traité de médecine et de thérapeutique, Vol. V.

- Gilbert et Geronet.** — "Pathogénie de l'ictère dans la pneumonie". — C. R. Soc. de Biol., 29 Oct. 1898.
- Gilbert et Herscher.** — "Origine rénale de l'urobiline". — Soc. de Biol., 1902.
- Gilbert et Herscher.** — "L'ictère hemaphéique". — Presse Médic., 1902.
- Gilbert et Herscher.** — "Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans colique de plomb". — C. R. de la Soc. de Biol., 1903, pág. 847.
- Gilbert et Herscher.** — "Les trois colonies familiales". — Soc. Méd. des Hôp., 25 Nov. 1907.
- Gilbert et Lereboullet.** — "Des ictères acoluriques simples". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 2 Nov. 1900.
- Gilbert et Lereboullet.** — "La forma rénale de l'ictère acholurique simple". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 21 Julio 1901.
- Gilbert et Lereboullet.** — "Le flux bilieux dans la cholémie familiale". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 25 Julio 1902, pág. 802.
- Gilbert et Lereboullet.** — "Contribution à l'étude des Angiocholécystites chroniques simples". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 3 Abril 1903, pág. 385.
- Gilbert et Lereboullet.** — "Sur la teneur en bilirubine du sérum sanguin dans l'ictère des nouveau-nés". — C. R. de la Soc. de Biol., 1905.
- Gilbert et Lereboullet.** — "Les trois cholémies congénitales". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 5 Nov. 1907.
- Gilbert, Lereboullet et Mlle. Stein.** — "Recherches comparatives sur la cholinie physiologique chez la mère et le nouveau-né". — C. R. Soc. de Biol., 1903, pág. 847.
- Gilbert et Lippmann.** — "De la réaction agglutinante dans l'ictère". — Soc. de Biologie, 26 Dic. 1903.
- Goldschmidt, Pepper e Pearce.** — "Studi sul metabolismo prima e dopo la splenectomia nell'ittero emolico congenito". — Riforma Méd., 1915, pág. 1250.
- Goldschmidt, Pepper et Pearce.** — "Metabolisme après splenectomie dans l'ictère hémolytique congénital". — (Journ. Amer. Méd. Ass.) En Arch. des mal. du cœur, etc., 1916, pág. 44.
- Gosselin.** — "L'ictère du nouveau-né". — These de Lille, 1906-1907.
- Graf. P.** — "Zur chirurgischen therapie des haemolytischen Icterus". — (Deuts. Zeits. f. Chirurgie CXXX). En Arch. des mal. de cœur, etc., 1915, pág. 102. (3).
- Granet.** — "Contribution to the Pathology of Icterus neonatarum". — New York Méd. Journ., 21 Dic. 1907.
- Greggio.** — Cura chirurgica della splenomegalia. — Gazz. degli Osp., 17 Feb. 1914.
- Griffin.** — "Sobre 27 casos de esplenectomia por varias enfermedades, entre ellas cinco de Banti". — Amer. Journal of Med., No. 6, 1903. (5).
- Guillain et Troissier.** — "Physiologie pathologique de l'ematome pleural traumatique: la biligénie hémolytique locale. — Sem. Médicale, 24 Marzo 1909.
- Guillain et Troissier.** — "La formation des pigments biliaires par hémolyse dans la séreuse. Contribution à l'étude des ictères hémolytiques locaux". — Revue de Méd., Junio 1909, pág. 459.

- Guillaud et Troissier.** — "L'auto-agglutination et l'autolyse dans la biligénie hémolytique". — C. R. de la Soc. de Biol., 1909, Vol. II, pág. 463.
- Guizzetti.** — "Speciale rete di vasi sanguigni della milza in un caso di splenomegalia congenita con anemia". — Boll. della Soc. Med. di Parma, Mayo 1909, pág. 117.
- Guizzetti P.** — "Anemia familiare congenita con splenomegalia". — Boll. della Soc. Med. di Parma, Enero 1909, pág. 1.
- Guizzetti.** — "Ittero emolitico congenito". — Riforma Med., 1913, pág. 1365.
- Gubler.** — "Idee riprodotte nella tesi di Dreyfus-Brisse, De l'ictère hémaphorique". 1878. (3).
- Halm.** — "Habitueller Ikterus gravis der neugeborenen". — Munch. Med. Woch., No. 3, 1909. (2).
- Hallion.** — "Les fonction du foie et de la rate dans leur rapport avec les ictères hémolytiques". — Presse Méd., 9 Marzo 1898.
- Hallion.** — "Les fontions du foie et de la rate dans leurs rapport avec les ictères hémolytiques". — Presse Médicale, 1908, pág. 305.
- Hamburger.** — "La résistance des globules rougeur. — Journ. de physiol. et de pathol. générale, Nov. 1900, No. 6. (5).
- W. Harley.** — "Sulla patologia dell'ittero da occlusione". — Comunicaz. al 60.º Congr. dell'Ass. Med. Brit., Nottingham, Julio 1892.
- G. Hayem.** — "Coloration spéciale des téguments chez certains dyspeptiques. Ictère sans pigments biliaires nirobiline dans les urines". — Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 14 Mayo 1897.
- Hayem G.** — Sur une variété particulière diétère chronique. Ictère infectieux chronique splénomégalique. — Presse Médicale, 9 Marzo 1892.
- Hayem.** — "Nouvelle note sur l'ictère chronique sans élimination de pigments biliaires par les urines". — Bull. de la Soc. Méd. des Hôp., 24 Marzo 1899.
- Hayem G.** — "Nouvelle contribution à l'étude de l'ictère infectieux chronique splénomégalique". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 24 Enero 1908.
- Hasse.** — "Der Ikterus neo-natorum". — Fahruch F. Klinderh, 12 Junio 1909. (2).
- Hecht.** — "Ein fall von Ikterus toxicus". — Centralb. f. inn. Med., 1905, pág. 732. (2).
- Heubner.** — "Ein Fall von Hamoglobinurie bei Scharlach". — Deutsch. Arch. f. Klin., Vol. XXIII, 1879. (2).
- Hermann et Descotte.** — "Examep du sang dans deux cents cas d'ankylostomiasie". — Bull. de l'Acad. royale de Méd. de Belgique, 1908, fasc. I.
- Housay, Martinez y Carbone.** — "El suero hematopoitico en el tratamiento de las anemias". — Soc. Méd. Argentina, Tomo II, pág. 5.
- Huffell.** — "Ueber Ikterus gravis Neugeborenen". — Münch. Med. Woch., No. 8, 1909.
- Immermann.** — "Ein Fall von Hamoglobinurie bei Typhusrecidiv". — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Vol. XII. (3).
- Iscovesco et Salignot.** — "La fragilité globulaire variable suivant que l'on opère sur le sang défibriné, fluoré ou oxalté?". — Soc. de Biol., 28 Dic. 1907.
- Itami e Pratt.** — "Riassunto dal Biochem Zeitschr". — Semaine Méd., 1909, pág. 392.

- Itami.** — "Ueber extramedullare Blutbildung bei Anamie". — Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1908. (2).
- Jacob et Levy-Valensi.** — "Un nouveau cas d'ictère hémolytique congénital". — Bull. et mens. de la Soc. des Hôp., 5 Feb. 1909, Vol. I.
- Jaffé.** — Virchow's A., Bd. 47. (4).
- Jerinici.** — "Der gurtartige syphilitische Ikterus". — Münch. Med. Woch., 1907, pág. 587.
- Jolly.** — "Les granulations basophiles des hématies". — Arch. des mal. du cœur, etc., 1908, pág. 288.
- Jolly et A. Vallée.** — "Sur les granulations basophiles des hématies". — C. R. de la Soc. de Biol., 1907, pág. 565.
- Jona.** — "Sulla tosse epatica". — Il Policlinico, Sez. prat., 1908, pág. 39.
- G. Jona.** — "Itero emolitico della tubercolosi e funzione emolitica del fegato". — Riv. veneta di scienze med., 1909, fasc. I e II.
- Joua J.** — "Itero hemolitico splenomegalico; guarito coi Roggi X". — Poli-clinico (clin. med.), 1916, pág. 17.
- Kahn (Kiel).** — "De la splenectomie dans l'ictère hémolytique". — (XXX^e Cong. alemán de med. int.) En Arch. des mal. du cœur, etc., 1917, pág. 222. (2).
- Karl Ritter et v. Stejskal.** — "Ictères hémolytiques: rapports des processus hémolytiques avec ces ictères et les anémie pernicleuses". — Wiener Klin. Wochen, 13 Mayo 1909. (5).
- Kast.** — "Ueber Blutbefunde bei Morbus Banti". — Prager med. Woch., 1903.
- Korta.** — "Beitrag des Gallenwege und der Leber". — Berlin, 1905. (2). *
- Korta.** — "Beitrag der Gallenwege und der Leber". — Berlin, 1905.
- Kraunhals V.** — "Ueber Kongenitalen Ikterus mit chronischeur Milztumor". — Deutsch. Arch. f. Klin. Med., 1904, Vol. 81, pág. 596. (2).
- Kraus u. Ludwig.** — "Ueber Bakterienhamolysine und Antihamolysine". — Wien. Klin. Wocheuschr., 1900. (3).
- Kraus u. Clairmont.** — "Uber Hamolysine und Antihamolysine". — Wiener Klin. Woch., 1902. (2).
- Krumbhaar Ed. (Philadelphia).** — "Etudes experimentales et cliniques sur l'ictère hémolytique; effects de la splenectomie". — (Jour. of the med. assoc.) En arch. des mal. de cœur, etc., 1915, pág. 189.
- Krumbhaar et G. Musser.** — Rôle de la rate dans la destructions du sang et sa régénération dans l'ictère hémolytique". — (Journ. of exp. med.) En arch. des mal. du cœur, etc., 1916, pág. 375.
- Labbé.** — "Les échanges en biologie". — Revue de Méd., 1904, pág. 711.
- Labbé M.** — "A propos de l'observations d'anemia graves rapportié par M. Chauffard". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23 Oct. 1908.
- Labbe et Brith.** — "Ictère hémolytique et anemie à rechute". — Soc. Med. des Hôp. de Paris, 8 Marzo 1912.
- Labbe et Larret.** — "Herédo-syphillis. Anémie hémolytique á tendanse ictérique". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 23 Dic. 1911.
- Lagrize.** — "Ueber habituellen Ikterus gravis Neugeborenen". — Resumen en Polia haematologica, 1909, pág. 118. (4).
- Lapicque et Vast.** — "Action de lo toluylendiamine sur les globules rouges". — Soc. de Biol., 13 Mayo 1899.
- Le Gendre et Brule.** — "Deux observations d'ictères hémolytique, l'un congé-

- nital, l'autre acquis". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 22 Enero 1909.
- Le Gendre** — "Ictère urobilinique chronique (durant depuis douze ans) chez un Jeune homme de dix-huit ans". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 2 Abril 1897.
- Lemaire A.** — "Un cas di splenomegalia guarito, in un sifilitico". — Bull. de l'Acc. Royale de Méd. de Belgique, 1914, N.º 5.
- Lenormont Ch.** — "La splenectomie dans l'anémie perniciéuse". — Presse Méd. (sec. chirurgie), 23 Mayo 1914.
- Levy J. et Kantor.** — "Un cas d'ictère familiale". — (Am. Journ. of med. Sc.) En arch des mal du cœur, etc., 1916, pág. 519.
- Lévy J.** — "De l'ictère infectieux chronique splénomégalique". — Thèse de Paris, 1908.
- Leube.** — "Diagnostico differenziale delle malattie interne". Milano.
- Leuret.** — "L'ictère des nouveau-nés". — Thèse de Brodeaux, 1904.
- Leuret.** — "Etude sur la pathogénia de l'ictère des nouveau-nés". — Arch. cliniq. des mal. de l'enfance, Marzo 1905.
- Leuret.** — "Pathogénia de l'ictère hémolytique". — Journal de Méd. de Bordeaux, 1908. (3).
- Leuret.** — "Pathogénia de l'ictère des nouveau-nés". — Gaz. des sciences mds. de Bourdeaux, 1908. (2).
- Leuret.** — "Etude anatomo-pathologique comparée de l'ictère hémolytique du nouveau-né et de l'hémolyse provoquée". — Arch. du mal. du cœur, etc. Abril 1908.
- Leuret.** — "Etat du sérum sanguin chez le nouveau-né à l'état normal, dans l'ictère idiopathique et dans l'ictère biliféique". — C. R. de la Soc. de Biol., Abril 1908, Vol. I.
- Le Play.** — "Cyrhose alcoolique avec ictère hémolytique et hémorragies intestinales". — Soc. Anatomique, Oct. 1909.
- Lereboullet.** — "De l'état du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né". — C. R. de la Soc. de Biologie, 1901, pág. 988.
- Lereboullet.** — "Les cirrhoses biliaires". — Thèse de Paris, 1902.
- Lereboullet.** — "La chéolomia simple familiale". — Arch. des mal. de l'Appar. Digestif et de la nutric., N.º 7, Julio 1907.
- Leredde.** — "Traitement et prophylaxie de la siphiles". 1917.
- Lesage et Demelin.** — "De l'ictère du nouveau-né et principalement de l'ictère infectieux". — Revue de Méd., 1908, pág. 1. (3).
- Lesné et Rovant.** — "Des rapports réciproques de l'hémoglobinurie, de la chéolurie et de l'urobilinurie consécutive à l'hématolyse expérimentale". — C. R. de la Soc. de Biol., 14 Dic. 1901.
- Lichtwitz.** — "Sull'ittero acolorico crónico con splenomegalia crónica". — Riforma Méd., 1912, pág. 802.
- Lintarev.** — "La destruction intrasplénique et intrahépatique des corpuscules rouges des sang, etc." — Ann. de l'Inst. Pasteur, N.º 1-2, 1912.
- Lintarew.** — "La destrucción intrahepática e intraesplénica de los glóbulos rojos en las condiciones normales y patológicas". — Ann. de l'Institute Pasteur, Enero 1912. (3).
- Lortat-Jacob et Sabarreau.** — "Deux observations d'ictère chronique familial avec splénomégalie". — Revue de Méd., 10 Oct. 1904.

- Lüdke.** — "Recherches cliniques et experimentales sur l'ictère hémolytique". — Presse Méd., Mayo 16-1914.
- Lüdke (Wurtzbourg).** — "De l'ictère hémolytique". — Semaine Méd. 6 Mayo 1914.
- Luzzatto.** — Delle forme acquisite di ittero cronico con splenomegalia. — II Policlinico, Sez. pract., fasc. 6, 1907.
- Mackelvy J. et Rosebloom (Pittsburgh).** — "Un cas d'ictère congénital hémolytique avec splénomégalie". — (Arch. of internal Méd., T. XII). En arch. des mal. du cœur, etc., 1915, pág. 495.
- Maragliano et Castellano.** — Arch. ital. de biol., 1903, pág. 55.
- Maragliano.** — "Itteri emolitici". — Gazzetta degli Osp., 16 Abril, 1908.
- Marchiafava e Nazari.** — "Sugli itteri emolitici". — Boll. della R. Accad. Med. di Roma. Año XXXV, fasc. III y V, 1908-9.
- Mazzolani e Zanisi.** — "Sulla rigenerazione del sangue nei malati di anchilostoma-anemia". — Lavori del XIX Congr. di med. ital., Milano, Oct. 1909.
- Ménétrier.** — Comptes rendus. Soc. Méd. des Hôp., 8 Nov. 1907. (5).
- Meuri.** — Nuovo concetto etiologico e patogenetico dell'ittero del neonato". — III Congr. Ital. di Pediatria. Padua 1907, (La Pediatria 1907). (5).
- Moussi.** — "Sulla resistenza globulare del neonato normale ed itterico". — La Pediatria, Febrero 1909, pág. 81.
- Morklen.** — "Présentation d'un cas d'ictère acholurique". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 6 Julio 1900.
- Messaglia e Tarabini.** — "Contributo alla Patogenesi dell'ittero da emolisi". — Gazz. degli Osp. e delle Clin., Dic. 1988, N.º 154.
- Michel.** — "Les mélanodermies biliaires". è Thèse de Paris, 1902. (3).
- Micheli.** — "Effetti immediati de la splenectomia in un caso d'ittero splenomegalico acquisito tipo Hayem-Widal". — La Clin. Med. Ital., N.º 8, 1911.
- Micheli.** — "Ittero cronico emolitico splenomegalico". — Rivist. crit. di clin. med. Año X, 1909, N.º 85.
- Micheli.** — "Note istologiche su di un caso di splenomegalia con ittero acolurico cronico acquisito". — R. Acc. di Med. di Torino, 2 Julio 1909.
- Milian.** — "De l'hémolyse dans les épauchemens hémorragiques". — C. R. Soc. de Biol., 1901, pág. 207.
- Minkowski.** — "Ueber eine hereditäre, unter dem Bilde eines chronischen Icterus mit Urobilinurie, Splenomegalie und Nierensiderosis verlaufende Affection". — Verhandl. des XIX Congr. f. inn. Med., Wierbadem, 1900, pág. 316. (2).
- Moller.** — "Ueber chronischen Icterus mit Splenomegalie". — Berl. Klin. Woch., 1908, pág. 1639. (2).
- Morelli G.** — "La splenectomia nel trattamento dell'ittero emolitico e dell'anemia perniciosa". — La Clin. Med. Ital., 1914, pág. 797.
- Morize P.** — "Ictericas de los recién nacidos. — Tesis de Paris 1910.
- Moussous.** — "De la pathogénie de l'ictère idiopathique du nouveau-né". — Province médicale, 16 Mayo 1908.
- Mühsam (Berlin).** — "Splénectomie pour anémie pernicieuse, ictère hémolytique, et maladie de Bauti". — Semaine Méd., 29 Abril 1914.

- Munschheim (Von).** — "Über Hamolyse im Reagenzglas und im Thierkörper". — Arch. f. Hygiene, Vol. LV. (2).
- Murri.** — "Sull'intossicazione da chinina". — Il Policlinico, Sez. medica, 1895, pág. 340.
- Murri.** — "Sulla natura del processo morboso dell'itterizia grave". — Lo Sperimentale, 1888, pág. 79.
- Murri.** — "Della emoglobinuria da 'freddo'". — Scritti medici di A. Murri, Bologna, 1912, pág. 715.
- Musser, Kärner et Pearce.** — "Splénectomie, modification du sang et ictère hémolytique". — (Proc. of the pathol. Soc. of Philadelphia). En arch. des mal. du cœur, etc., 1916, pág. 467.
- Mya.** — "Sulla fisiopatologia dell'itterizia". — Arch. Ital. di Clin. Med., 1891.
- Mya.** — "Sulla dottrina dell'itterizia". — Relaz al IV Congr. Ital. di Clin. Med. Int., 1891.
- Myres B.** — "Splénomégalie, anémie splénique infantile, améliorée par le traitement antisiphilitique". — Arch. des mal. des enf., 1914, pág. 391.
- Nathan.** — "Les ictères des nouveau-nés". — Gaz. des Hôp., 1904, pág. 873-878.
- Naunyn u. Quinke.** — Discusión sobre la comunicación de Senator. — Verhaudt den Kongr. f. inn. Med. Wierbaden, 1893.
- Neisser u. Leiptein.** — "Ueber das Staphylotoxin". — Zeitschr. f. Hygiene u. infekt., Vol. XXXVI, 1901.
- Nobel.** — "Splénectomie pour ictère hémolytique". — Soc. de med. int. de Vienne, 25 Junio 1914.
- Oettinger.** — "Sur un cas d'ictère hémolytique acquis suivi d'autopsie". — Soc. Méd. des Hôp., 9 Oct. 1908.
- Oettinger.** — "Sur un cas d'ictère d'origine hémolytique non congénital. Etude des lésions anatomiques". — Bull. et mens. de la Soc. Méd. des Hôp., 23 Oct. 1908.
- Ohm.** — "Ueber Icterus syphiliticus". — Contrib. f. innere Med., 1907, pág. 1175. (2).
- Ovazza.** — "Ictère et syphilis héréditaire". — Arch. de Méd. des Enfants, Junio 1905.
- Pagniez.** — "Action exercée sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme". — Tesis de Paris, 1902.
- Paoloni G.** — "La resistenza delle emazie negli stati anemici e ictERICI". — Policlinico (clin. méd.), 1913, pág. 271.
- Pappenheim.** — "Einige Bemerkungen über Methoden und Ergebnisse der soeunte Vitalfärbung an den Erythrozyten". — Folia hematologica, 1907, fase. I, pág. 46. (2).
- Pappenheim.** — "Signification des granulations basophiles des hématies". — Arch. des malad. du cœur, etc., Agosto 1908.
- Parissot et Heully.** — "Ictère hémolytique par fragilité globulaire et hémolysinemia; effect des traitement par la colestérine". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 15 Nov. 1912.
- Pari A.** — "Icteri emolitici in gravidanza". — Gazz. degli Osp., 7 Marzo 1914.
- Parissot J. et Heully L.** — "Le traitement des ictère hémolytique". — Semaine Méd., 19 Feb. 1913.

- Parissot e Heully.** — "Tentativo di cura dell'ittero emolitico congenito con la radioterapia splenica". — *Riforma Méd.*, 1913, pág. 609.
- Parkes Weber.** — "Persistent slight Jaundice of four yéars' durations". — *The Lancet*, 1903, pág. 304. (2).
- Parks Weber.** — "A case of acquired chronic acholuric Jaundice with a Blood picture at one time resembling that of pernicious Anaemia".—*Transactions of the Society of London*, 8 Febrero 1909. (2). —
- Parkes Weber.** — "Splénomegaly probably a late manifestation of inherited Syphilis". — *Transactions of the Med. Society of London*, 8 Febrero.
- Parkes Weber.** — "Congenital Familial Splénomegaly with chronic acholuric Jaundice". — *Proceedings of the Royal Society of medicine*, 1909, Vol. II, Núm. 5.
- Patella.** — "Mal del fegato". — *Trat. ital. di Patologia*, Vol. V, P. V. 1894.
- Patella e Acorimbeni.** — "L'urobilimuria dell'itterizia". — *Arch. Ital. di Clin. Méd.*, 1891.
- Pearce R., J. Austin, and E. Krumbhaar.** — "Rôle de la rate dans la destruction et la régénération sanguine et dans l'ictère hémolytique. — (*The Journ. of sperim. méd.*, Vol. XVI.)—En *Arch. des mal. du coeur*, etc., 1913, pág. 623.
- Piémitsky.** — "Ittero artificialmente provocato con l'uso interno di ácido picrico". — *Vogeano Med. Shurnal*, Enero 1909. (2).
- Pfaunestiel J.** — "Ueber den habituellen Icterus gravis der Neugeborenen (2)". — *Munch. med. Worl.*, 1903, pág. 2169 y 2233.
- Philibert et P. Braun.** — "Un cas d'ictère hemolytique". — *Progres méd.*, 1913, pág. 556.
- Pick A.** — "Ueber hereditaren Icterus". — *Wien. Klin. Woch.*, 23 Abril 1903.
- Planchu et Rendu.** — "Ictère infectieux accompagné d'accès de cyanose et d'ecchymoses péricorneennes chez un nouveau-né". — *Lyon Médical*, 1907, pág. 147.
- Pollitzer H.** — "Icterus haemolyticus". — *Wien. Klin. Woch.*, 1909, página 182. (2).
- Ponfick.** — "Experimentelle Beitrage zur lehre von der transfusion". — *Wriehw's. Arch.*, 1876, 77. (2).
- Ponfick.** — "Sulla reserzione di parti del fegato". — (Citado de Bignami. "Lezioni di patol. generale", 1905-1906).
- Porak.** — "Ictère des nouveau-nés". — *Société anatomique*, 1879.
- Poyntou F. J.** — "Two cases of Jaundice in Children". — *The Lancet*, 1906, pág. 601. (2).
- Poyntou and Scott.** — "Three cases of recurrent familial Jaundice".—*Transaction of the med. Society of London*, 26 Abril 1909) (3).
- Preti.** — "Il potere emolitico di stratto d'Ankilostoma duodenale". — *Boll. de la Soc. chir. di Pavia*, 1908, fasc. II, pág. 79.
- Quénu et Küss.** — "Des ictères consécutives à la clorofrmisation". — *Le progrès med.*, 1908, pág. 817.
- Bavenna.** — "Le alterazione epatiche da emolise". — *Atti del R. Instituto Veneto di Scienze*, 1909, 1910. (3).

- Ravenna e Gentile.** — "Le alterazione istologica del fegato e dei reni prodotta da sostanze che distruggono i globuli rossi". — *Lo Sperimentale*, 1904.
- Renaux et Verhoogen.** — "Les divers espèces des hématies granulenses et leur signification". — *Soc. des Hôp. de Bruxelles*, Oct. 1909.
- Renaux et Verhoogen.** — "Un cas d'ictère hémolytique congénital". — *Soc. clin. des Hôp. de Bruxelles*, 10 Julio 1909.
- Reichel.** — "Appendicitis und Ikterus". — *Deutsch. Zeitschs. J. Chir.*, 1906, fasc. I y II.
- Rendú.** — "Ictère émotif. survenu en quel quereheures". — *France méd.*, 1884.
- Rendú.** — "Un cas di fièvre bilieuse hemoglobinurique". — *Soc. méd. des Hôp.*, 18 Oct. 1900.
- Ribadeau-Dumas.** — "Ictère et splénomégalie". — *Tesis de Paris*, 1904.
- Ribierre.** — "L'hémolyse et la mesure de la résistance globulaire". — *Tesis de Paris*, 1908.
- Ribierre.** — "De la resistance des globules rouges et de ses variations". — *Folia Haemat.*, 1905, pága 153.
- Riedel C.** — "Esplenomegalia y esplenectomia". — *Tesis, B. A.*, 1915.
- Rist.** — Discusión sobre la comunicación de Chauffard y Fiessinger sobre la relación entre hemolisis y hematies granulensos. — *Soc. méd. des Hôp.*, 29 Nov., 1907.
- Rist et Ribadeau Dumas.** — "Augmentation du pouvoir antihémolytique du serum humain dans l'ictère". — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 12 Marzo 1904.
- Ristet et Ribadeau Dumas.** — "La splénomégalie liée à l'ictère et l'immunité acquise contre l'intoxication biliaire". — *Tribune médicale*, 1905.
- Robin y Fiessinger.** — "Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrosis alcoolique". — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 12 Mayo 1912.
- Rodocanachi.** — "Des ictères chroniques simples". — *These de Paris*, 1903.
- Roque, Challer et Cordier.** — "Ictère hémolytique acquis". — *Province médicale*, 5 Dic. 1909.
- Roque, Challer et Nové-Josserand.** — "Ictère hémolytique acquis". — *Province médicale*, 4 Sep., 1909.
- Roque, J. Challer et Nové-Josserand.** — "Anémie perniciouse et hémosiderosi viscerale d'origine hemolysinique". — (*Soc. méd. des Hôp. de Lyon*). En *Arch. des Malad. du coeur, etc.*, 1913, pág. 537.
- Rosenfeld.** — "Ueber familiaren Ikterus Leutsche med. Woch.", 1909, página 616. (2).
- Rossi.** — "Contributo alla conoscenza degli itteri congeniti emolitici". — *Il Tommasi*, Marzo 1909, pág. 197.
- Rossi R.** — *Ittero emolitico primitivo*. — *Napoli*, 1914.
- Roth.** — "Sull'anemia emolitica". — *Riforme méd.*, 1912, pág. 801.
- Rühle.** — "Ictere grave du nouveau-né". — *Semaine méd.*, 1901, pág. 300.
- Rummo.** — "Sulle emopatie splenomegaliche". — *Riforma méd.*, 1914, página 897.
- G. Rummo.** — *Lezioni di clinica medica*. — *Napoli*, 1907.
- Sabrazés.** — *Hématies á granulations basophyles*. — *Soc. Biologic.*, 1907, Vol. I, p. 711.

- Sabrazés.** — "Hématies à granulations basophiles". — Soc. de biol., Avril 1907.
- Sabrazés, Bourret et Leger.** — "Les hématies à granulations basophiles dans le saturnisme expérimental et clinique". — Journ. de Physiol. et de Pathol. générales, 1900, pag. 941.
- Sabrazés et Leurét.** — "Hématies granuleuses et polychromatophilie dans l'ictère des nouveau-nés". — C. R. de la Soc. de Biol., 1908, Vol. I página 423.
- Sacquépé.** — "Ictère grave streptococcique; formule sanguine des ictères hémolytiques acquis, avec réaction granuleuse retardée". — Bull. et mens. de la Soc. méd. de Hôp., 29 Enero 1909.
- Sacquépé.** — "Ictère hémolytique d'origine paludéenne". — Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp., 1908, Vol. II, pag. 361.
- Samberger.** — "Zur Pathogenese der syphilitischen Anämie und des syphilitischen Ikterus". — Folia haematologica, 1904, pag. 29. (2).
- Savy P. et Blanc-Perducat.** — "Un cas d'ictère grave primitif". — Lyon méd., 1913, pag. 1099.
- Schmidt.** — "L'intoxication saturnine et son diagnostic". — Arch. F. Hygiene., 1907, LXIII, I.
- Senator.** — "Ueber Ikterus und acute Leberatrophy bei Syphilis". — Verhandt der Kong. f. inn. Med. in Wiesbaden, 1893. (3).
- Simonini.** — "Ikteru per stenosi del coledoco in un neonato". — Il Policlinico, Sez. prat., 1907, pag. 438.
- Sisto P.** — "Ikteru emolitico (Studio anatomo-patologico)". — Policlinico (Clin. méd.), 1915, pag. 389.
- Sisto P.** — "Ricerche anatomo-patologiche su tre casi di ikteru emolitico". — La Clin. med. Italiana, 1914, pag. 497.
- Stadelmann.** — Der Ikterus und seine verchiedene Formen, 1891. (2).
- Starkiewicz.** — "Sur la pathogénie de l'ictère acholurique congénital". — Revue de méd., 1909, pag. 91.
- Stejskal (Ritter von).** — "Hamolytischen Ikterus und Auftreten hamolytischer Vorgänge bei diesem unnd beiferniziöser Anämie". — Wien. Klin. Woch., 13 Mayo 1909, pag. 661. (2).
- Stejskal U. Pollitzer.** — "Ikterus haemolyticus". — Gessellsch. f. inn. Med. und Kinderheik in Wien., 17 Dic. 1908. (2).
- Stirling.** — "Diez casos de esplenectomia por anemia esplénica". — Australian Medical Journal, T. 3, 1914. (5).
- Strauss.** — "Ueber erworbene Form des chronischen acholurischen Ikterus mit Splenemegalic". — Berl. Klin. Woch., Dic. 1906, No. 50 (2).
- Teissier, Cade et Roubier.** — "Résistance des globules rouges au cours de certains états pathologiques". — Soc. med. des Hôp. de Lyon, 5 Mayo 1908.
- Teissert G.** — "Ikteru hemolytique syphilitica". — Tesis de Paris, 1911.
- Tixier.** — "Essai sur la pathologie de la sécrétion biliaire". — 1889.
- Tixier L.** — "Réaction de la moelle osseuse dans un cas d'ictère hémolytique". — C. R. de la Soc. de Biol., 25 Enero 1908.
- Tixier.** — "Ictère hémolytique; résistance des hématies sensiblement normale". — C. R. de la Soc. de Biol., 11 Enero 1908.

- Tolti G.** — "La milza nell'emolisi trattata da toluilendiamina". — *Les Spérimentale*, 1913, pág. 379.
- Tremolieres et Cain.** — "Ictère hemolytique au cours d'une cirrosis tuberculeuse". — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 14 Enero 1913.
- Treves.** — "A case of. Jaundice of sixteers years'standing, treated by operation". — *Practitioner*, Enero 1899, pág. 18.
- Troissier; Huber.** — "Anemie emolisiniche e tramissione ereditaria delle emolisine dell'uomo". — *Riforma med.*, 1914, pág. 770.
- Troissier (Jean).** — "Urobilinhémie d'origine hémolytiques". — *Soc. de Biol.* 8 Mayo 1909.
- Troissier.** — "La diffusion de sels globulaires et l'emolyse". — *Arch. des malad. du coeur, etc.*, 1910, No. 2.
- Troissier, Laroche.** — "Anémie hémolytique avec autolysine libre dans le serum". — *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 21 Nov. 1913.
- Umber.** — "Pathogenesis der Bantische Kraukheiten". — *Treitsch. für Klin. Med.*, 1904. (5).
- Umber.** — "Zur Pathogenese der Bantischen Kraukheit, mit. besonderer Berücksichtigung des Stoffumsatzes vor med. nach der Splenectomie". — *Treits. f. Kln. Med.*, Bd. 55, 1904. (2).
- Umber.** — "Zur pathologie der Bantische Krankheiten". — *Münchener*, 1912.
- Vallée.** — Syphilis et ictère. — *Thèse de Paris*, 1901. (1).
- Vaquez.** — "Des modifications de volume des hématies au cours de l'ictère". — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 192, pág. 975.
- Vaquez.** — "L'hémolyse et la mesure de la resistance globulaire". — *Thèse de Paris*, 1902-3.
- Vaquez.** — "Anémie et rénovation du sang". — *Soc. Méd. des Hôp.* Seance du 20 dec. 1907.
- Vaquez et Aubestin.** — "Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hemolytique". — *Arch. des mal. du coeur*, 1908, pág. 609.
- Vaquez et Giroux.** — "Ictère chronique acholurique avec splénomégalie. Ses relations avec l'anémie hémotytique". — *Bull. et mem. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 8 Nov. 1907.
- Vaquez et Laubry.** — "L'hémodiagnostic en chirurgie". — *Presse med.*, 5 Mayo 1903.
- Vaquez et Bibierre.** — "Des altérations globulaires au cours de l'ictère". — *Soc. de Biol.*, 19 Julio 1902.
- Vaquez et Bibierze.** — "De la résistance du sang au cours de l'ictère". — *C. R. de la Soc. de Biol.*, 26 Jul. 1902.
- Vaquez, Vidal et Ravaut.** — *Discusión sobre su comunicaci6n* (21 Nov. 1902).
- Vassalo e Tranfognini.** — "Sul globuli rossi giovani nel sangue circolante". — *Rif. medica*, 1902, Vol. II, N. 56 y 57.
- Veyrassat.** — "La résistance des hématies dans l'anémie perniciouse et les viglezio". — "Sulla patogenesi dell'urobilinuria". — *Lo Sperimentale*, 1891. *cancers gastriques*". — *Lyon med.*, 22 Junio 1902.
- Vincent.** — *Soc. de Biol.*, 16 Dic. 1905.
- Vincent et Dopter.** — "*Soc. de Biol.*", 24 Feb. 1906.
- Vincent.** — "Discussione intorno alla comunicazione di Chauffard sopra due casi di ittero emolitico". — *Bull. et mem. de la Soc. méd. des Hôp.*, 30 Oct. 1908, Vol. II.

- Viola et Jona.** — "Recherches expérimentales sur les modifications du sang après la saignée". — Arch. de physiologie, Enero 1893.
- Viton.** — "Ictericas hemolíticas". — Tesis de profesorado, B. A., 1908.
- Vuron et Bué.** — "L'ictère du nouveau-né". — Soc. obstétricale de France, 1908.
- Widal.** — "Anémie grave chez une brightique, etc." — Soc. méd. des Hôp., 13 Dic. 1907.
- Widal.** — "Compte rendu de la Soc. méd. des Hôp." — 20 Dic. 1907.
- Widal et Abrami.** — "Types divers d'ictères hémolytiques non congénitaux avec anémie. La recherche de la résistance globulaire par le procédé des hématies deplasmatisées". — Bull. et mem. de la Soc. méd. des Hôp., 8 Nov. 1907.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "L'origine des ictères hémolytiques. Recherches cliniques et expérimentales". — Bull. et mem. de la Soc. méd. des Hôp., 29 Nov. 1907.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique". — Bull. de la Soc. de Biol., 19 Oct. 1907.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "Différentiation de plusieurs types d'ictères hémolytiques par le procédé des hématies deplasmatisées". — La Presse Médicale, 9 Oct. 1907.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "Autoagglutination des hématies dans l'ictère hémolytique acquis". — C. R. de la Soc. de Biol., 11 Abril 1908, Vol. I.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "Diversité des types des hématies granuleuses. Procédé de coloration". — Soc. de Biol., 21 Marzo 1908.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "Les ictères d'origine hémolytique". — Arch. des mal. du coeur, etc., Abril 1908, pág. 193.
- Widal, Abrami et Brulé.** — "Ictère hémolytique acquis à rechute. Origine intestinale du processus hémolytique". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 19 Abril 1912.
- Widal et Joltrain.** — "Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique". — Bull. et mem. de la Soc. Méd. des Hôp., 6 Nov. 1908, Vol. II.
- Widal et Joltrain.** — "Ictère hémolytique développé au cours d'une anémie post-hémorragique". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 8 Nov. 1908.
- Widal, Lemierre et Bénard.** — "Ictère infectieux vémín au cours d'une septicémie para-coli-bacillaire". — Bull. et mem. de la Soc. Méd. des Hôp., 17 Dic. 1909, Vol. II.
- Widal, Lemierre, Abrami et Kindberg.** — "Ictère grave d'origine hémolytique due au bacillus perfringens". — Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 10 Nov. 1910.
- Widal et Philibert.** — "La fragilité globulaire en quelques ictères congénitaux". — Gazette de Hôpitaux, 19 Sept. 1907.
- Widal et Ravaut.** — "Ictère chronique Acholurique congénital chez un homme de vingt-neuf ans". — Bull. et mem. de la Soc. Méd. des Hôp., 21 Nov. 1902.
- Witthauer.** — "Über Icterus nach Lactopheningebranch". — Deutsch. méd. Woch., 1898, pág. 89. (2).
- Wunschheim (Von).** — "Über Hamolyse bei experimentellen Infektionen". — Munch. med. Woch., 1903, No. 26. (2).

- Yasch. — "Zur kenntniss der peptonurie beim Skorbut nebst Bemerkungen über den Ikterus und die Harssaureausscheidung bei dieser Krankheit". — Zeitsch. f. Heilkunde, 1896, pág. 49.
- Yolly et Vallée. — "Sur les granulations basophiles des hematies". — Soc. méd. des Hôp. de Paris., 18 Avril 1907.
- Zeja. — "Ver Bocchia. — Discussione intorno al lavoro di Bocchia sull'emalia da cloroformio".

Buenos Aires, Junio 6 de 1918.

Nómbrese al señor Consejero Dr. Carlos Malbrán, al profesor titular Dr. Luis Agote y al profesor suplente Dr. J. Jacobo Spangenberg para que, constituidos en comisión revisora, dictaminen respecto de la admisibilidad de la presente tesis, de acuerdo con el Art. 4.º de la 'Ordenanza sobre exámenes'.

E. BAZTERRICA

J. A. Gabastou

Secretario

Buenos Aires, Junio 15 de 1918

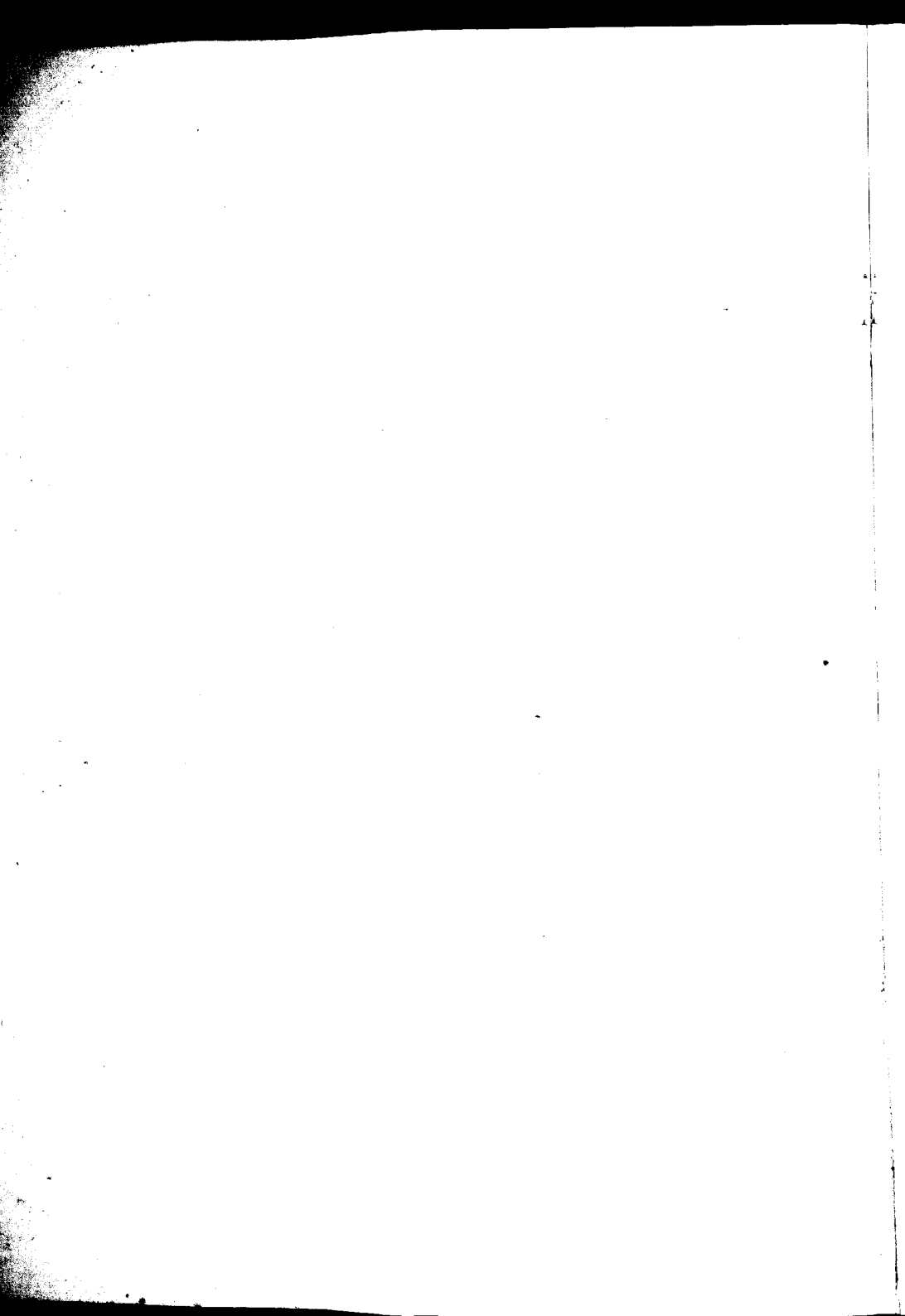
Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis, según consta en el acta N.º 3432 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión, de acuerdo con la Ordenanza vigente.

E. BAZTERRICA

J. A. Gabastou

Secretario

30470



PROPOSICIONES ACCESORIAS

I

Explicación de la acción de las hemolisimas no específicas.

C. Malbrán.

II

Tratamiento de las ictéricas hemolíticas.

L. Agote

III

Elementos de diagnóstico y clasificación de las ictéricas de origen sanguíneo.

J. Spangenberg.

