Cátedra Extraordinaria de Clínica Pediátrica
del Prof. Eugenio Cienfuegos.

SINDROME DE WATERHOUSE-FRIDERICHSEN

Estudio anátomo-clínico de 10 casos. (*)

Por los Dres. JULIO MENEGHELLO, JUAN SCHWARZ
y ADALBERTO STEEGER

Desde mediados del año 1941 sufre nuestro país la primera epidemia de lo que actualmente se designa con el nombre de infección meningocócica. El máximo de intensidad fué señalado por las estadísticas un año más tarde, es decir, entre los meses de julio a diciembre de 1942. Con posterioridad a esa fecha, la infección declina visiblemente, pero no desaparece. Las cifras registradas en Sanidad acusan los siguientes datos: casos presentados en Chile hasta agosto de 1944, 9,669; casos presentados en Santiago hasta la misma fecha, 2,504.

La infección meningocócica mostró sus diferentes modalidades, llamando especial atención los casos fulminantes, por la brusquedad de la iniciación y su evolución fatal en pocas horas o días. Estos casos tuvieron su máximo de aparición en el brote epidémico de julio hasta noviembre de 1942; pero siguieron también observándose durante todo el año 1943 en forma esporádica.

Las características de estos cuadros fulminantes podemos esquematizarlas así:

1.º Comienzo brusco, con cefalea, vómitos, excitación psicomotora, convulsiones.

(*) Entregado para su publicación el 4 de agosto de 1944.

2.º Colapso de la circulación periférica en que se destaca la adinamia, la cianosis de las extremidades, pulso filiforme, taquicardia, embocardia, descenso de la presión arterial y, a veces, aspecto marmóreo de ciertas partes del cuerpo.

3.º Cuadro hemorrágico. Aparecen pequeñas hemorragias puntiformes en cualquier sitio de la piel o sufusiones sanguíneas más extensas que comienzan generalmente como manchas marmóreas, para transformarse luego en hemorragias subcutáneas extensas si el enfermo sobrevive algunas horas.

4.º A estos signos cardinales, pueden agregarse o no síntomas meníngeos.

Los casos que presentan signos meníngeos (rigidez de la nuca, Kernig, Brudzinsky, tensión de la fontanela) y pus en líquido-céfalo-raquídeo, constituyen formas fulminantes con meningitis purulenta franca. Los casos que no presentan signos meníngeos, pueden ser con líquido-céfalo-raquídeo normal, o con leves alteraciones químicas citológicas en su composición.

5.º En los casos fulminantes con meningitis purulenta, se comprueban las lesiones anatómicas patológicas descritas más adelante y la lept meningitis purulenta. En los casos sin líquido-céfalo-raquídeo purulento, las lesiones anatómicas patológicas son idénticas al grupo anterior, salvo el cerebro donde macroscópicamente no hay lesiones purulentas que demuestren una afección aguda piógena de las lept meninges.

La definición de síndrome de Waterhouse-Friderichsen, como la usamos nosotros, sería: sepsis fulminante con toxemia causada principalmente por el meningococo, acompañada de hemorragias de las cápsulas suprarrenales, púrpura y colapso vasomotor con signos meníngeos.

La historia del síndrome y trabajos de conjunto sobre los casos publicados ha sido hecha por Banks (3), Aegerter (1), Baumann (4), Grace (7), Levinson (13), Lindsay (14), Monfort (15) y Herbut (11). Este último autor, en un trabajo reciente, logra recopilar 125 casos en la literatura mundial. Ultimamente, Thomas (27) menciona 23 casos autopsiados, pero sin detalle alguno. En Chile, Steeger y Banfi (21) son los primeros en mencionar casos del síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Horwitz (12) y Alessandri y colaboradores (2), refiriéndose a la epidemia chilena, hacen notar la extrema rareza de este síndrome en los adultos.

Caracteres clínicos del síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

Afecta generalmente a lactantes y pre-escolares. Se trata casi siempre de niños con buen estado nutritivo, muchos de ellos de aspecto pastoso. El comienzo es brusco. Los padres notan, en general, una creciente intranquilidad, excitación psicomotora, cefalea, vómitos, diarrea, dolores abdominales, hipertermia. La palidez lívida del comienzo cede luego a la cianosis de las extremidades, labios y cara. Luego aparece el cuadro hemorrágico, primero pequeños elementos petequiales que se generalizan, confluyen, o aparecen verdaderas equimosis y sufusiones sanguíneas que suelen abarcar los glúteos, la región lumbar, o el dorso. Se agregan en este momento hemorragias subconjuntivales, de la mucosa bucal, epistaxis y también aparecen vómitos de aspecto café, como manifestación de hemorragias gástricas. El colapso circulatorio está siempre presente, hay pulso imperceptible, los tonos cardíacos están muy apagados, embriocardia y enfriamiento de las extremidades.

Otras veces el cuadro se inicia en forma dramática con convulsiones que no ceden al tratamiento y se mantienen durante horas, y el enfermo suele morir en uno de los ataques convulsivos. La conciencia está afectada desde el primer momento y llega rápidamente a la inconsciencia y al coma, muchas veces se alternan períodos de profunda apatía y de excitación psicomotora.

El tonus muscular puede presentarse en el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, exaltado pasajero; en general, hay hipotonía muscular y a veces flacidez total.

La evolución total del síndrome en general es menor de 48 horas y hay casos en que la enfermedad no duró más de 6 horas. En general, es fácil establecer la duración del cuadro, pues el comienzo es brusco y muy definido.

Los hallazgos anátomo-patológicos fueron descritos con todo detalle en un trabajo publicado recientemente por uno de nosotros (16), de modo que presentamos aquí solamente un cuadro de conjunto para poder analizar las lesiones principales encontradas en la autopsia.

El cerebro siempre edematoso con aplastamiento de las circunvoluciones, aumentado de peso y con las demás características del edema cerebral. Las leptomeninges, en general, se presentaron transparentes y sólo en algunos casos con opalescencia circunscrita, siendo la excepción el hallazgo de pus. Sin embargo, el examen microscópico de 6 casos, en los cuales, el examen macroscópico nada hacía sospechar, reveló una

fuerte reacción inflamatoria mono y más tarde polinuclear. Este hecho nos parece de gran importancia, dada la desorientación reinante sobre la significación verdadera del síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Mientras algunos autores hablan de septicemia sin localización meníngea o simplemente de un cuadro tóxico sin producción de exudado, nuestros casos muestran con toda claridad que: 1) las meninges ya pueden estar afectadas microscópicamente en etapas, cuando macroscópicamente no se sospecha nada; 2) que las meninges representan la localización más precoz y más constante en la septicemia meningocócica, siendo frecuentemente además, la única, y 3) que no bastan en absoluto un examen macroscópico, de modo que la histología es indispensable para el diagnóstico de estos casos precoces.

Las cápsulas suprarrenales tenían hemorragias bilaterales, con excepción de un caso, donde se encontró esta lesión solamente en un lado. En general, la hemorragia va acompañada de destrucción completa de la parte medular e incompleta de la parte cortical. Este hecho nos ha llevado a pensar que las supra-renales no sean culpables de la muerte brusca. Sabemos que animales supra-renalectomizados sobreviven varios días sin alteraciones visibles y que pueden mantenerse durante mucho tiempo con desoxycorticoesterina, es decir, hormona-cortical (Grollmann (8 y 9), Goldzieher (6)). En los casos de Waterhouse-Friderichsen, la parte medular es la más afectada, mientras que la zona cortical, o no muestra lesiones o son mucho menos intensas que la de la médula, de modo que la destrucción de esta última, acompañada de destrucción parcial de la corteza, no explica en modo alguno la rápida muerte de los niños. En este lugar, podría mencionarse también el aumento de peso que sufren las supra-renales en las experiencias que Selye y colaboradores (17, 18, 19 y 20) han llamado "alarm reaction".

La alarm reaction o reacción de alarma, según sus autores, es aquella que el organismo animal, y probablemente humano, tiene a su disposición para defenderse de agresiones, sean éstas de naturaleza inflamatoria, tóxica o hasta mecánica. En estas circunstancias, el organismo aumenta su poder defensivo, disminuye el peso del timo y aumenta el volumen de las cápsulas supra-renales. En los casos de Waterhouse-Friderichsen vemos exactamente lo contrario: disminución del volumen de las supra-renales (con destrucción parcial o completa) y gran peso tímico, de modo que si nos fuera posible argumentar "a posteriori", podríamos decir que estos niños

han tenido una resistencia disminuída, que anatómicamente se manifiesta con la presencia de un timo grande y supra-renales pequeñas, mientras que en la alarm reaction, que capacita al cuerpo a resistir contra infecciones, etc., se encuentran supra-renales hiperplásicas y un timo disminuído.

El timo, como ya hemos indicado, se encontró grande en todos los casos, con un peso máximo de 55 grs., en un niño de 5 meses y con uno mínimo de 15 grs., en un niño de 3 meses. Histológicamente se encontró una hiperplasia, especialmente en la parte medular, casi sin participación de la corteza. Además, esta hiperplasia estuvo constantemente acompañada por una hiperplasia generalizada del aparato linfo-folicular, especialmente de las amígdalas, del aparato linfo-folicular de la base de la lengua, en la submucosa de la faringe, del intestino y del bazo. Creemos poder hablar de una verdadera constitución timo-linfática, la cual probablemente influye mucho en el desarrollo del cuadro infeccioso.

Como puerta de entrada, se encontró una hiperhemia intensa de las vías respiratorias superiores, o de la mucosa de la faringe o de las amígdalas, como signo de una inflamación catarral. El hallazgo de metástasis en algunas articulaciones en presencia de una meningitis meningocócica, pone de manifiesto, que solamente la vía hematógena puede explicar la generalización del germen.

En la piel se encontraron hemorragias petequiales y otras mucho más extensas y confluentes, alcanzando hasta el tamaño de la palma de la mano de un adulto de color intensamente violáceo en una piel generalmente cianótica. Su localización preferente fueron las extremidades inferiores. Estas manchas se producen rápidamente y aumenta de número y tamaño en pocos minutos. Existe cierto paralelismo entre la gravedad de las hemorragias cutáneas y la destrucción supra-renal.

El cuadro anatómico, según nuestra opinión, no permite otra explicación que la que indica que estamos en presencia de un cuadro agudo infeccioso tóxico en niños con una predisposición o idiosincrasia especial. El desarrollo exagerado del aparato linfo-folicular en nuestros casos, la hipoplasia e hipervulnerabilidad de las supra-renales, no lo consideramos como hechos accidentales, sino como situación constante y de gran influencia en el desarrollo del cuadro clínico.

Ya muchos autores describieron un aumento del timo y del aparato linfo-folicular en general, sin atreverse a sacar conclusiones por la circunstancia de disponer únicamente de

uno o de pocos casos. Así, por ejemplo, Ghon (5), en un caso autopsiado muy cuidadosamente, anota la hiperplasia del timo; igualmente, Lindsay (14), Rabinowitz y también Aegerter (1), en su recopilación de la literatura, menciona 9 casos con hiperplasia tímica. Naturalmente, el hallazgo de un timo grande al lado de las graves lesiones de las suprarrenales y otros órganos, puede escaparse, especialmente cuando el patólogo tiene ciertos prejuicios, con frecuencia bien fundados, contra la constitución timo-linfática.

CASO N.º 1. — M. S. S. — Observación 64130.

Niño de 3 años de edad, que enferma bruscamente en la mañana con fiebre y decaimiento; 8 horas después presenta vómitos pertinaces y 2 horas más tarde se comprueba un punteado hemorrágico de la piel, que va aumentando en número y extensión, junto con un progresivo agravamiento del estado general hasta llegar a la inconsciencia. A su ingreso se comprueba un niño en estado grave: púrpura intenso, petequias de la mucosa bucal, aspecto mármoreo de la piel, pulso imperceptible, extremidades frías y cianóticas, fiebre de 39 grados, Kernig esbozado, otros signos meníngeos negativos. Se inyecta un gramo y medio de sulfopiridina en la vena y tónicos cardiovasculares. Una y media hora después de hospitalizada fallece en shock. No se hizo punción lumbar.

La enfermedad duró 16 horas y 35 minutos.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Anatomía-patológica: Púrpura difuso, especialmente del tronco, cianosis intensa de la piel de las extremidades inferiores. Meninges edematosas y ligeramente turbias, especialmente la del lóbulo temporal izquierdo. Hiperemia discreta de las meninges, hiperemia y edema discreto del cerebro. Líquido céfalo-raquídeo claro. Cerebro, 1.200 gramos. Oídos normales. Timo, 35 gramos. Hiperplasia generalizada del aparato folicular. Hiperemia de la mucosa faríngea, laríngea y traqueal. Petequias pleurales y de la serosa intestinal. Bazo, 40 gramos, firme, rojo, con grandes folículos. Cápsulas suprarrenales completamente destruidas por hemorragias difusas.

Cultivo del líquido céfalo-raquídeo positivo para el meningococo.

CASO N.º 2. — A. H. Z. — Observación 64546.

Gemelo de 1 año 6 meses de edad, ligeramente distrófico, que tuvo un pñfigo a la edad de 2 meses. Bruscamente enferma con fiebre, vómitos, decaimiento e insomnio; 8 horas después llega al Hospital, donde se comprueba, además, petequias minúsculas en los pliegues de los codos, ingles y velo del paladar. Psiquis lúcido, sin signos meníngeos. Líquido céfalo-raquídeo claro y normal.

Se inyecta por vía endovenosa un gramo de sulfapirina y 2 cc. de extracto suprarrenal.

El cuadro tóxico aumenta progresivamente; el niño pasa excitado, pierde la consciencia, el colapso vasomotor (cianosis, enfriamiento, pulso imperceptible) aumenta y las hemorragias se extienden como aceite sobre la piel, hasta que fallece a las 2 horas 45 minutos de hospitalizado.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Autopsia: Púrpura intenso, especialmente en la piel de los muslos y del dorso, y cianosis marcada y difusa. Hiperhemia intensa de las meninges y del cerebro (sin exudado). Cerebro, 1,080 gramos. Amígdalas grandes, rojas y con tapones de pus. Timo, 45 gramos. Hiperplasia generalizada del aparato folicular. Oídos normales. Hiperhemia intensa de la mucosa de la faringe. Bazo, 55 gramos, rojo oscuro y duro, con folículos numerosos y grandes. Petequias en la mucosa intestinal y de la vejiga urinaria. Cápsulas suprarrenales completamente destruidas por hemorragias.

Cultivo: Hay desarrollo de meningococos.

CASO N.º 3. — A. G. — Observación 66970.

Niño de 5 meses de edad, eutrófico, con hábito pastoso, enferma bruscamente a las 8 A. M., con fiebre, quejido, excitación y 12 horas más tarde se agrava y se agrega un cuadro purpúrico, febril, disnea, pulso imperceptible. Púrpura generalizada, petequias en la boca y faringe. Inconsciencia, sin signos meníngeos; líquido céfalo-raquídeo: albúmina, 0.30; cloruros, 7 gramos por mil; glucosa, 0.42 gramo por mil; 20 leucocitos con 90 % de linfocitos. Tratamiento: 1 gramo de sulfopiridina endovenosa y hormona cortical.

Fallece 2 horas 15 minutos después de su ingreso.

La enfermedad duró 15 horas 15 minutos.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Autopsia: Edemas de las piernas. Púrpura intenso, especialmente del tronco y de los brazos. Cianosis difusa muy marcada. Meninges basales transparentes con discreta hiperhemia de la convexidad, sin exudado. Hiperhemia y edema del cerebro, con un peso de 850 gramos. Timo, 55 gramos. Hiperplasia linfática intensa y generalizada. Hiperhemia de la mucosa de la faringe, laringe y tráquea. Petequias en la cápsula fibrosa del timo. Bazo, 50 gramos, duro, con hemorragias en el parénquima y con folículos grandes y numerosos. Médula espinal sin alteraciones. Oídos normales.

Cápsulas suprarrenales con destrucción completa por hemorragias. No se hizo examen bacteriológico.

CASO N.º 4. — Observación 66983.

Niña de 19 meses, eutrófica. La enfermedad se inicia bruscamente 11 horas antes de su ingreso al hospital, con calofríos, enfriamiento; no puede hablar y luego aparecen los vómitos y manchas purpúricas de la piel. En el hospital se comprueban manchas hemorrágicas de la piel de la cara, tórax, abdomen y extremidades; algunas sufusiones sanguíneas con tinte cianótico. Hemorragias de las conjuntivas y del velo del paladar. Pulso blando incontable y taquicardia. Nada pulmonar. Brudzinsky positivo débil. Líquido céfalo-ra-

quideo, claro y normal. Se inyectan 2 gramos de sulfopiridina endovenosa, hormona cortical y tónicos periféricos. Fallece al cabo de 3 horas 35 minutos. Evolución total de la enfermedad, 14 horas 35 minutos.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Autopsia: Discretas petequias en la piel del tronco y cuello, cianosis marcada. Meninges algo hiperhémicas con las vainas perivasculares ligeramente turbias. Edema e hiperemia del cerebro, que pesa 1.030 gramos. Timo, 35 gramos. Aparato linfático hiperplásico. Hiperemia de la mucosa de la faringe, laringe, de las amígdalas y del paladar duro. Bazo, 38 gramos, con color rojo oscuro, firme y con folículos numerosos y grandes. Petequias en la mucosa intestinal. Médula espinal con hiperemia intensa de las meninges, especialmente en la cara posterior. Cápsulas supra-renales completamente destruidas por hemorragias. El examen histológico revela destrucción completa de la parte medular por hemorragias y destrucción parcial de la parte de la corteza.

No se hizo cultivo.

CASO N.º 5. — M. L. H. — Obs. 64992.

Niño de 10 años de edad, enferma bruscamente a las 10 A. M., con cefalea rebelde, vómitos repetidos, excitación psicomotora, que va en aumento, agregándose inconsciencia e hipertermia. Siete horas más tarde se comprueban, además, elementos purpúricos generalizados y hemorragias subconjuntivales. Hay taquicardia, disnea y ausencia de signos meníngeos. El líquido céfalo-raquídeo es claro y normal. Como tratamiento se inyecta por vía endovenosa, 4 gramos de sulfopiridina, con 4 c.c. de hormona cortical, lo que no logra detener la evolución del cuadro, ya que se intensifica la inconsciencia, las hemorragias se generalizan, aparece cianosis, la disnea se acentúa, el pulso se hace filiforme y aparece hipotermia brusca. Los signos de Kernig y Brudzinsky aparecen esbozados. Fallece a las 20 horas y 20 minutos de iniciada su enfermedad.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Anatomía patológica: Grandes manchas purpúricas, especialmente en la piel de las extremidades; cianosis intensa con la misma localización. Meninges con cierta opalescencia en la región frontal muy circunscrita y discreta. Edema intenso del cerebro, que pesa 1.350 grs. Hiperemia e hiperplasia de las amígdalas. Timo, 45 gramos. Hiperplasia generalizada del aparato folicular, hemorragias en el parénquima pulmonar, petequias en la mucosa del estómago e intestino. Cápsulas supra-renales con zonas hemorrágicas.

Examen histológico: Meninges con edema e hiperemia. Infiltración inflamatoria difusa mono y polinuclear con abundantes eosinófilos.

Cultivo: Negativo.

CASO N.º 6. — G. V. B. — Obs. 67513.

Niño de 16 meses que enferma bruscamente con fiebre, decaimiento, vómitos, y elementos purpúricos diseminados. En recepción, 24 horas después, se comprueba un lactante bien desarrollado, con 40.5° de fiebre, inconsciente,

con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, cianosis de los labios y escasos elementos purpúricos en el tórax y abdomen. Signos meníngeos negativos. 6.8 de cloruros, 0.38 de glucosa y 72 elementos celulares, de los cuales el 85 % son linfocitos; Pandy positivo intenso. Como tratamiento se inyectan 5 grs. de sulfopiridina con 4 c.c. de hormona cortical, por vía endovenosa. La piel fué tomando aspecto mármreo, aparece intensa cianosis y el niño fallece a la hora y 45 minutos. La enfermedad duró 26 horas.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Autopsia: Cerebro con un peso de 1,005 gramos. Meninges transparentes. Destrucción de ambas cápsulas supra-renales por hemorragias. Timo, 25 gramos. Púrpura difuso de la piel. Cianosis. Hiperplasia muy intensa del aparato folicular. Intensa hiperhemia de la mucosa de las vías respiratorias superiores.

Histología: Meningitis incipiente.

CASO N.º 7. — G. G. L. — Observación 69674.

Niño de 2 meses de edad, enferma bruscamente con fiebre alta, palidez marcada, quejido e inapetencia. En este estado pasan 24 horas y bruscamente aparece un violento ataque convulsivo generalizado. En recepción se encuentra un lactante embotado, con enfriamiento de las extremidades y cianosis generalizada. La fontanela anterior está deprimida y hay escasos elementos purpúricos en el dorso y muslos. El líquido céfalo-raquídeo es purulento y el cultivo es positivo para el meningococo. Los signos meníngeos eran negativos. Se inyecta por vía endovenosa 0.50 gramo de sulfopiridina, con 2 c.c. de hormona cortical. Fallece al cabo de 4 horas. La enfermedad dura 29 horas.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante con meningitis purulenta.

Autopsia: Púrpura discreto de las extremidades inferiores. Meninges con escaso exudado en la cisterna cerebelo-medular y en las vainas perivasculares de la convexidad. Edema del cerebro. Timo, 35 gramos. Aparato linfático hiperplásico. Poliartritis purulenta. Focos bronconeumónicos recientes de carácter hemorrágico. Petequias en la mucosa de la vejiga urinaria. Hiperhemia de la faringe. Bazo con grandes folículos. Cápsula supra-renal izquierda normal; la derecha con intensa hiperhemia de los dos tercios inferiores.

La histología revela focos hemorrágicos con destrucción del parénquima en la médula y corteza de la supra-renal derecha. Intensa infiltración mono y polinuclear, con predominio de los linfocitos, en las meninges.

Cultivo: Desarrollo de meningococos.

CASO N.º 8. — Observación 70119.

Niño de 2 años 6 meses que enferma bruscamente, con decaimiento, palidez y vómitos. Luego se agrega fiebre, púrpura, inconsciencia, pulso imperceptible, cianosis de las extremidades y mucosas y enfriamiento de las extre-

midades. No se hizo punción por la gravedad del caso. Signos meningeos negativos. Como tratamiento se inyecta 1.5 gramo de sulfopiridina por vía endovenosa y 2 ampollitas de hormona cortical. Fallece 1 hora y 30 minutos más tarde, de modo que la enfermedad duró 9 horas 30 minutos en total.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

La autopsia revela intensa cianosis con escasas petequias. Meninges algo edematosas, ligeramente hiperhémicas, pero transparentes. Cerebro: 570 gramos de peso. Oídos normales. Hiperemia de la mucosa faríngea. Timo, 30 gramos. Hiperplasia linfática generalizada. Petequias en la mucosa del estómago, intestino, vejiga urinaria y timo (en la cápsula fibrosa y sustancia). Bazo con grandes folículos. Cápsulas supra-renales completamente destruidas por hemorragias.

Histología: Hemorragias en la médula y corteza de las cápsulas supra-renales, con destrucción completa de la primera y en parte de la segunda; en el resto de la corteza, intensa hiperemia. Cerebro: edema discreto de las meninges con ligera infiltración linfocitaria. Meningococos en el cultivo de la plasmadema.

CASO N.º 9. — L. H. R. — Observación 70120.

Niño de 1 año de edad. Enferma bruscamente con un ataque convulsivo seguido de inconsciencia. Este ataque se repite 2 horas más tarde. Cinco horas después en recepción, se comprueba un niño pastoso, pálido, sin pulso, con cianosis, elementos purpúricos en el dorso y la nuca e hipertermia. Líquido céfalo-raquídeo normal. Como tratamiento se le inyecta 1.5 gramo de sulfopiridina por vía endovenosa, con 4 c.c. de hormona cortical. Tres horas más tarde, el cuadro se ha agravado considerablemente. Hay enfriamiento de las extremidades, enoftalmos, nistagmus y las petequias se han extendido en número y superficie. El niño fallece a las 8 horas de hospitalizado. Duración de la enfermedad: 15 horas y 35 minutos.

Diagnóstico clínico: Sepsis meningocócica fulminante.

Autopsia: Grandes manchas purpúricas del dorso e intensa cianosis difusa. Meninges basales ligeramente turbias, especialmente en ambas regiones silvianas. Hiperemia de las meninges y edema del cerebro, el cual pesa 1,120 gramos. Timo, 38 gramos. Hiperplasia de los ganglios. Oídos normales. Hiperemia de las amígdalas y de la faringe. Bazo con numerosos folículos. Petequias en la mucosa de la vejiga urinaria. Cápsulas supra-renales destruidas en su totalidad por hemorragias.

Histología: Edema de la aracnoides e infiltración mono y polinuclear con predominio de los linfocitos. Cápsulas supra-renales con destrucción completa por hemorragias difusas. Cultivo: negativo.

CASO N.º 10. — M. H. del V. — Observación 70905.

Niño de 3 meses de edad que enferma bruscamente con palidez, excitación y decaimiento. Horas después es traído al hospital y se comprueban elementos petequiales escasos. Ocho horas más tarde las petequias se han extendido en número y superficie, aparece intensa cianosis y grandes zonas de la piel presentan un aspecto marmóreo con sufusiones sanguíneas. No hay signos meníngeos. La punción lumbar deja salir un líquido opalescente, cuyo examen es normal. Como tratamiento se inyectan 2 gramos de sulfopiridina por vía endovenosa y tónicos vasculares. Fallece 2 horas más tarde. La enfermedad duró 15 horas.

Autopsia: Manchas purpúricas grandes, confluentes, especialmente apreciables en forma simétrica sobre las rodillas y en la cara con excepción de la frente. Intensa cianosis difusa. Meninges transparentes con ligera opalescencia en la base. Edema intenso del cerebro con un peso de 660 gramos. Oídos normales. Timo, 15 gramos. Hiperplasia moderada de los ganglios. Hiperemia de la mucosa de la faringe. Bazo duro con hemorragias en el parénquima. Cápsulas supra-renales con hemorragias, especialmente en la médula.

Histología: La sustancia medular de las cápsulas supra-renales están totalmente destruidas. En la corteza hay múltiples focos hemorrágicos con intensa hiperemia en el resto de ella. En las meninges se encuentra una abundante infiltración mono y polinuclear difusa. Cultivo: negativo.

Consideraciones clínicas sobre los 10 casos. — La edad de los niños oscila entre los 2 meses y los 3 años; hay un solo caso de 10 años de edad. Esta observación es similar a la hecha en 1942, de modo que son los lactantes y preescolares jóvenes los que con mayor frecuencia presentan los cuadros fulminantes y, por lo tanto, los que mayores cifras de mortalidad dan en las epidemias de meningitis epidémica. Los casos fulminantes aumentan en las epidemias donde pueden alcanzar hasta el 7.8 %. Este porcentaje baja en las endemias, en las cuales las formas fulminantes suelen mostrarse excepcionalmente.

Estado nutritivo. — En general, son atacados los niños mejor desarrollados. Llama la atención que muchos de ellos tengan hábito pastoso o tendencia a él, o bien que sean niños de tipo linfático y aun timo-linfático, como el resultado de las autopsias lo sugiere.

Sexo. — Hay 6 mujeres y 4 hombres entre los 10 casos.

Iniciación del cuadro clínico. — La iniciación es brusca en todos los casos; el niño pasa del estado de salud al de enfermedad repentinamente, de modo que puede establecerse la hora precisa en que se inician los síntomas. En general,

hay fiebre entre 37 y 40 grados, con períodos de hipotermia. Junto a la fiebre se presentan vómitos, decaimiento y palidez, signos que casi nunca faltan. En los lactantes, el decaimiento alterna con períodos de excitación e intranquilidad. También rechazan toda alimentación y tienen sed intensa, vomitando todo lo que se les ofrece. Suelen presentar disnea, simulando así un cuadro pulmonar agudo. Esta sintomatología polimorfa se mantiene durante algunas horas (hasta 24 horas, como en el caso N.º 7), para aparecer signos de coma y falla franca cardio-vascular. En otros casos aparece en un principio el púrpura (caso 1) en forma discreta, que poco a poco se generaliza o aumenta de tamaño; otras veces, junto al púrpura hay una piel marmórea que luego se transforma en grandes sufusiones sanguíneas subcutáneas. El púrpura, en general, aparece algunas horas después de iniciado el cuadro. En un solo caso (caso N.º 9) comenzó el cuadro con convulsiones e inconsciencia, palidez y fiebre. En suma, podemos decir que el comienzo de la enfermedad es brusco, con signos alarmantes: vómitos, cefalea, decaimiento, excitación, fiebre, hipotermia, palidez progresiva, disnea y quejido. Estos signos denotan la presencia de un cuadro grave. Al cabo de pocas horas se agregan otros signos que llevan al enfermo rápidamente a la muerte.

Evolución. — A medida que los síntomas iniciales se agravan minuto a minuto, aparece el púrpura, que alcanza todas las partes del cuerpo. Pronto se agregan los signos de desfallecimiento cardiovascular, tales como taquicardia, embriocardia, pulso incontable, hipotensión, enfriamiento y cianosis fácilmente apreciables en las extremidades, labios y nariz. No es raro observar que la cianosis rodea a las zonas purpúricas. La falla cardiovascular es siempre intensa, progresiva y aparece desde un comienzo en forma de palidez. En los 10 casos este signo ha estado presente. Paralelo con la palidez marcha la cianosis, que siempre ha sido intensa. El niño pierde la consciencia poco a poco y pueden distinguirse grados. Así, en los casos 4 y 5, la inconsciencia fué leve; en los casos 1, 8 y 10, de carácter mediano, siendo completa en los casos 2, 3, 4, 7 y 9.

La excitación la hemos encontrado como síntoma ocasional. Al comienzo hay períodos de excitación psicomotora, que pueden reaparecer más tarde. Suele faltar en los casos en que se produce instantáneamente el coma (casos 1, 4 y 9). Es importante tener presente que este estado de excitación acompañado de un grado leve de cianosis, le da a estos en-

fermos una característica, en cierto modo sui-générís, que facilita mucho el diagnóstico de presunción.

Las convulsiones iniciales son raras (caso 9), pero aparecen en el curso del cuadro con cierta frecuencia (casos 6 y 7). Por lo común, son convulsiones generalizadas, repetidas y que duran horas.

En nuestros enfermos no se encontraron signos meníngeos, salvo en forma esporádica en los casos 1 y 4.

En resumen, podemos decir que en este cuadro clínico fulminante se destacan cuatro síndromas: 1) el hemorrágico; 2) la falla cardiovascular; 3) signos cerebrales (excitación, vómitos, convulsiones, y 4) signos meníngeos o alteraciones del líquido céfalo-raquídeo (este grupo es menos importante).

Tratamiento. — En el Hospital Arriarán se procedió, en todos los casos de infección meningocócica, de acuerdo con un plan previamente concebido: 1.º inyección endovenosa de sulfopiridina, sulfothiazol en dosis correspondientes a 0.10 gramo por kilo de peso, como dosis de ataque. Las dosis de mantención se efectuaron suministrando sulfodiazina o sulfothiazol por vía oral, en dosis de 0.30 gramo por kilo de peso en los niños menores de 3 años, y 0.20 gramo por kilo de peso en los niños mayores.

La hidratación por medio de suero fisiológico o suero glucosado se hacía de acuerdo con las necesidades. Con el objeto de combatir el colapso periférico hemos usado coramina, hormona cortical, extracto supra-renal, etc., sin lograr el menor resultado. En el año 1942 ensayamos la inyección de las sulfamidas en general, en dosis masivas y en inyección única, con el procedimiento del gota a gota, sin obtener éxito alguno. Tampoco el uso del suero antimeningocócico por vía endovenosa e intraperitoneal en cantidades que variaban entre 40 y 120 c.c. por día, dió resultado.

La patogenia de estos casos fulminantes no es completamente clara; parece seguro que no basta la infección meningocócica sola para dar lugar al cuadro clínico. Es interesante que el estudio de las autopsias revela una hiperplasia del tejido linfático en general y del timo en especial, o sea, que la infección prende y toma caracteres violentos cuando ataca a un niño pequeño del tipo timolinfático. El diagnóstico clínico de este tipo constitucional no es fácil y llama la atención que en ninguno de los casos expuestos por nosotros se haya encontrado en los antecedentes manifestación clínica alguna que correspondiera a la existencia de dicho tipo consti-

tucional. Resalta al contrario, en estos casos, la ausencia de enfermedades anteriores de relación con el linfatismo.

Diagnóstico diferencial. — En las primeras horas el diagnóstico preciso es muy difícil, salvo que se inicie con púrpura, el cual orienta rápidamente hacia el diagnóstico de una meningococcemia. La fiebre, el vómito y la inapetencia llevan fácilmente al diagnóstico de un trastorno gastro-intestinal agudo tanto más cuanto menor es el niño. El diagnóstico diferencial con los síndromes pulmonares agudos es también difícil en el primer momento; en efecto, la fiebre, el vómito, la palidez y la disnea llevan fácilmente a un error diagnóstico. Igualmente las encefalitis pueden fácilmente confundirse con los casos fulminantes de infección meningocócica. Ni aun la punción lumbar da orientación más precisa en los primeros momentos.

El diagnóstico clínico, sin embargo, es relativamente fácil en los tiempos de epidemia y la presencia de hemorragias facilita el diagnóstico. La difteria maligna que compromete tan frecuentemente el sistema cardiovascular, puede confundirse, en ciertas ocasiones, con los cuadros en cuestión. La prolija revisión de la garganta dará rápidamente el diagnóstico.

Comentario.

Como acabamos de dejar consignado, durante una epidemia de meningitis meningocócica, el diagnóstico clínico de los casos fulminantes no presenta dificultades en el diagnóstico ni al clínico ni al anátomo-patólogo. El hallazgo de hemorragias supra-renales en cadáveres sin meningitis visibles debería inducir al examen bacteriológico e histológico de las meninges, el cual dió tan sorprendentes resultados en nuestros casos (5, 6, 7, 8, 9 y 10), revelándose la presencia de una reacción inflamatoria meníngea, a pesar de la falta de exudado visible. El timo grande, los folículos linfáticos hiperplásicos, la constitución pastosa de los niños, y la cápsula supra-renal, con su corteza delgada, nos parecen justificar completamente el diagnóstico de constitución timo linfática. Desde Hammar (10) se conoce la existencia de timo grande en niños que fallecen súbitamente, pero no alcanza un nivel tan alto ni va acompañado de una hiperplasia muy marcada del aparato linfo folicular, para que pueda describirse como patológico.

Nos parecen de gran importancia los trabajos de Selye y colaboradores (17, 18, 19 y 20). Estos autores encuentran, en animales resistentes, disminución del peso tímico y aumento del peso de las cápsulas supra-renales. Nosotros, por otra parte, observamos exactamente lo contrario en estos niños que fallecen tan rápidamente, es decir, timo grande y supra-renales chicas. Podría pensarse entonces que la base anatómica de la debilidad y poca resistencia de estos niños, reside exactamente en estos hechos. La explicación de una muerte "supra-renal", según nuestra opinión, no puede mantenerse desde el punto de vista clínico y menos del anatómico. Ni la inyección de adrenalina ni de hormona cortical (desoxicorticoesterona) pueden influir el desarrollo de la enfermedad. Anatómicamente se vió que la mayor destrucción se encuentra en la médula supra-renal, estando la corteza lesionada en forma discreta. Es sabido que la médula supra-renal no solamente produce, sino que también almacena adrenalina (Grollmann (8), Goldziehr (6), de modo que la hemorragia teóricamente podría conducir a dos situaciones; o a una destrucción de adrenalina en lugar de producción, resultando un déficit de ella, o al contrario, una rápida entrada en la circulación de toda la adrenalina almacenada. Hechos experimentales nos enseñan que la inyección de dosis inmensas de adrenalina, después de un corto aumento de la presión, acarrea una hipotensión. Si se pudiera, en algunos casos, demostrar la presencia de tal hiperadrenalinemia en los enfermos, probablemente sería posible desvirtuar sus efectos con inyecciones de atropina, lo que acaso podría cambiar completamente el desarrollo de la enfermedad en enfermos sometidos al tratamiento rutinario con sulfodrogas, suero glucosado, etc.

El número relativamente grande de casos examinados por nosotros nos permite afirmar la presencia de una constitución timo linfática, la cual nos parece ser uno si no el más importante de los factores para el desarrollo fulminante de la infección meningocócica en el niño.

Estos casos fulminantes, según nuestra opinión, demuestran con mucha claridad la entrada del germen, ya que en la autopsia, en todos ellos, encontramos el catarro de las vías respiratorias superiores. Por otra parte, la propagación hematógena del germen se ve confirmada por las metástasis articulares, las cuales aparentemente constituyen la segunda localización en frecuencia después de las meninges.

Sumario.

Se describen 10 casos de síndrome de Waterhouse-Friderichsen.

El cuadro se observó especialmente en el período de la lactancia.

Clínicamente el síndrome se caracteriza por la brusca aparición, por vómitos, agitación, llegando, en pocas horas, al coma y a la muerte en colapso vasomotor, faltando frecuentemente los signos meníngeos; el líquido céfalo raquídeo, si tiene alteraciones, sólo demuestra ligeras desviaciones de la normalidad. La duración del cuadro en los 10 casos fué de 18 horas como término medio (9-35 horas).

Anatómicamente, el síndrome de Waterhouse-Friderichsen, se caracteriza por hemorragias supra-renales, meningitis en muchos casos solamente microscópica), cianosis cutánea, púrpura de la piel y de las mucosas, hiperhemia intensa de las puertas de entrada: faringe, laringe, amígdalas, y en nuestra serie apareció en niños con un timo grande, hiperplasia linfo folicular e hipoplasia supra-renal (constitución timo linfática).

La patogenia nos la explicamos como infección casi siempre meningocócica de gran toxicidad, que se desarrolla en un cuerpo débil contra las infecciones (constitución timo linfática) y donde falta la reactividad normal o la reacción aumentada, como se encuentra en la llamada "alarm reaction" (Selye). No cabe duda que la propagación del germen es por vía hematógena, encontrándose, a veces, junto con la localización meníngea, metástasis articulares.

La localización meníngea, en los casos examinados microscópicamente (5, 6, 7, 8, 9 y 10), fué constante y caracterizada por el gran número de linfocitos, hallazgo de importancia desde el punto de vista patogénico y diagnóstico.

La destrucción supra-renal acontece predominantemente en la médula, lo que nos induce a pensar que la muerte súbita de estos niños no es producida por la insuficiencia supra-renal, ya que es la falta de corteza y no de médula la que suele ser mortal.

El tratamiento debe combatir la infección con la toxemia, eliminar las consecuencias de la hemorragia supra-renal y, si fuera posible, el defecto constitucional.

La terapéutica con inyecciones de sulfamidados, hormonas cortical, suero glucosado y suero antimeningocócico, junto con los analépticos, no dió resultado en estos casos.

Bibliografía.

- 1.—AEGERTER E. E. — The Waterhouse-Friderichsen syndrome. J. A. M. A. 106: 1715, 1936.
- 2.—ALESSANDRI, H. et Al. — La meningococcia, Rev. Méd. Chile 71: 106, 1943.
- 3.—BANKS H. S. and Mc. CARTNEY J. E. — Meningococcal Encephalitis. Lancet 1: 219, 1942.
- 4.—BAUMAN Th. — Zur Ätiologie und Klinik der akuten Nebenniereninsuffizienz, Zschr. Kinderheilk. 51: 276, 1931.
- 5.—GHON A. — Akute Insuffizienz der Nebennieren bei einer Allgemeininfektion durch Meningococcus Weichselbaum. Mediz. Klinik 1934. N.º 21.
- 6.—GOLDZIEHER M. A. — The endocrine glands. Appleton New York 1939.
- 7.—GRACE et Al. — Supra-renal haemorrhage in meningococcal septicemia. Lancet 2: 102, 1940.
- 8.—GROLLMANN A. — The Adrenals. Williams and Wilkins Baltimore 1936.
- 9.—GROLLMANN A. — Essentials of Endocrinology. Lippincot Philadelphia 1941.
- 10.—HAMMAR J. A. — Der Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Zeitschr. Mikr. Anat. Forschg. Ergänzungsbd. 6: 1, 1926 and 16: 1, 1929.
- 11.—HERBUT F. A. and MANGES W. E. — Fulminating meningococcal infection, Arch Pathol. 36: 413, 1943.
- 12.—HORWITZ A. — Infección meningocócica en Chile. Santiago de Chile 1942.
- 13.—LEVINSON S. A. et Al. — The Waterhouse Friderichsen syndrome. P. Pediatr. 14: 506, 1939.
- 14.—LINDSAY J. W. et Al. — The Waterhouse Friderichsen syndrome. Am. J. M. Sc. 201: 263, 1941.
- 15.—MONFORT J. A. and MEHLING J. H. — The Waterhouse Friderichsen syndrome. Am. J. Dis. Child. 62: 144, 1941.
- 16.—SCHWARZ J. — Diez casos de septicemia fulminante con hemorragias suprarrenales (Síndrome de Waterhouse Friderichsen). Rev. Sudameric. Morfolog. 2:1, 1944.
- 17.—SELYE H. — The Alarm reaction. The Cyclopedia of Medicine, etc. XV: 15. Davis Philadelphia 1940.
- 18.—SELYE H. — La reacción de Alarma, Medicina 2: 3, 1941.
- 19.—SELYE H. — Thymus and Adrenals in the response of the organism to injuries and Intoxications. Brit. J. Exper. Pathol. 17: 234, 1936.
- 20.—SELYE H. — The significance of the adrenal glands for adaptation. Arch. Intern. de Pharmakodynamie et Therapie 4, Vol. 55.
- 21.—STEEGER A. and BANFI E. — Contribución al estudio de la meningitis purulenta en la infancia. Rev. Med. Chile 71: 426, 1943.