Año 1909 N.º 1992

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ALCAPTONURIA

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

TOMÁS PUIG

Ex-practicante de la Asistencia Pública
Ex-practicante del Hospital Nacional de Alienadas
Ex-practicante del Instituto Frenopático

BUENOS AIRES
«LA SEMANA MÉDICA» IMP. DE OBRAS DE E. SPINELLI
737 — CALLAO — 737
1909

ALCAPTONURIA

Año 1909 N.º 1992

UNIVERSIDAD NACIONAL DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ALCAPTONURIA

TESIS

PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

POR

TOMÁS PUIG

Ex practicante de la Asistencia Pública
Ex-practicante del Hospital Nacional de Alienadas
Ex-practicante del Instituto Frenopático

BUENOS AIRES
«LA SEMANA MÉDICA» IMP. DE OBRAS DE E. SPINELLI
737 — CALLAO — 737
1909

La Facultad no se hace solidaria de las opiniones vertidas en las tesis.

Artículo 162 del R. de la F.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ACADEMIA DE MEDICINA

Presidente

DR. D. EUFEMIO UBALLES

Vice-Presidente

DR. D. PEDRO N. ARATA

Académicos

1. DR. D. JOSÉ T. BACA
2. » » RAFAEL HERRERA VEGAS
3. » » JACOB DE TEZANOS PINTO
4. » » EUFEMIO UBALLES
5. » » PEDRO N. ARATA
6. » » ROBERTO WERNICKE
7. » » PEDRO LAGLEYZE
8. » » JOSÉ PENNA
9. » » LUIS GÜEMES
10. » » ELISEO CANTÓN
11. » » ENRIQUE BAZTERRICA
12. » » ANTONIO C. GANDOLFO
13. » » JOSÈ M. RAMOS MEJÍA

Secretario Académico

DR. D. JACOB DE TEZANOS PINTO

Académicos Honorarios

DR. D. EDUARDO WILDE
» » MARTÍN SPUCH
» » TELÉMACO SUSINI
» » EMILIO R. CONI
» » OLHINTO DE MAGALHAES

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

Decano

DR. D. ELISEO CANTÓN

Vice Decano

DR. ANTONIO C. GANDOLFO

Consejeros

DR. D. ELISEO CANTÓN
» » LUIS GÜEMES
» » ENRIQUE BAZTERRICA
» » ANTONIO C. GANDOLFO
» » JOSÉ M. RAMOS MEJÍA
» » BALDOMERO SOMMER
» » G. ARAOZ ALFARO
» » JOSÉ R. SEMPRUN
» » ABEL AYERZA
» » EUFEMIO UBALLES
» » FRANCISCO SICARDI
» » TELÉMACO SUSINI
» » NICASIO ETCHEPAREBORDA
» » EDUARDO OBEJERO
» » JUAN A. BEORI (Suplente)
» » JUVENCIO Z. ARCE

Secretarios

DR. D. JONÁS LARGUÍA (Consejo Directivo)
» » RICARDO S. GOMEZ (Escuela de Medicina)

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos Titulares
Zoología Médica	DR. PEDRO LACAVERA
Física Médica	VACANTE
Química Médica	» ATANASIO QUIROGA
Botánica Médica	» LUCIO DURAÑONA
Química aplicada á la Medicina	» PEDRO N. ARATA
Histología	» RODOLFO DE GAINZA
Anatomía Descriptiva	» JOAQUIN LOPEZ FIGUEROA
Anatomía Descriptiva	» JOSÉ ARCE (en ejercicio)
Semiología y ejercicios clínicos	» GREGORIO ARAOZ ALFARO
Anatomía Topográfica	» JUVENCIO Z. ARCE
Fisiología General y Humana	» HORACIO G. PIÑERO
Anatomía Patológica	» TELÉMACO SUSINI
Bacteriología	» CARLOS MALBRAN
Higiene Pública y Privada	» RICARDO SCHATZ
Materia Médica y Terapéutica	» JUSTINIANO LEDESMA
Patología Externa	» OBDULIO HERNANDEZ
Medicina Operatoria	» LEANDRO VALLE
Clínica Ginecológica	» ENRIQUE BAZTERRICA
» Oto-rino-laringológica	» EDUARDO OBEJERO
» Dermat.ª y Sifilográfica	» BALDOMERO SOMMER
» Epidemiológica	» JOSÉ PENNA
» Quirúrgica	» PASCUAL PALMA
» Neurológica	» JOSÉ M. RAMOS MEJÍA
» Médica	» LUIS GÜEMES
» Médica	» FRANCISCO A. SICARDI
» Oftalmológica	» PEDRO LAGLEYZE
Patología Interna	» MARCIAL V. QUIROGA
Medicina Legal	» FRANCISCO DE VEYGA
Clínica Quirúrgica	» ANTONIO C. GANDOLFO
» Médica	» IGNACIO ALLENDE
» Obstétrica	» SAMUEL MOLINA
Toxicología Experimental	» JUAN B. SEÑORANS
Clínica Pediátrica	» ANGEL M. CENTENO
Clínica Médica	» ABEL AYERZA
» Génito-urinarias	» PEDRO BENEDIT
» Psiquiátrica	» DOMINGO CABRED
» Quirúrgica	» DIÓGENES DECOUD
» Obstétrica	» ELISEO CANTÓN

ESCUELA DE MEDICINA

PROFESORES HONORARIOS

DR. ROBERTO WERNICKE

» JUAN R. FERNANDEZ

PROFESORES EXTRAORDINARIOS

Asignaturas	Catedráticos extraordinarios
Física Médica	DR. JUAN JOSÉ GALIANO
Anatomía Patológica	» JOSÉ BADÍA
Clínica Ginecológica	» ALFREDO LAGARDE » JOSÉ F. MOLINARI
Clínica Médica	» PATRICIO FLEMING
Clínica Oftalmológica	» TEÓFILO A. MORET
Clínica Quirúrgica	» DANIEL J. CRANWELL » AVELINO GUTIERREZ
Clínica Dermatog. Sifilográfica	» MAXIMILIANO ABERASTURY
Clínica Neurológica	» JOSÉ A. ESTEVES » JOSÉ R. SEMPRUN
Clínica Psiquiátrica	» BENJAMÍN T. SOLARI
Clínica Pediátrica	» ANTONIO F. PIÑERO
Medicina Legal	» DOMINGO S. CAVIA

ESCUELA DE MEDICINA

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Zoología Médica	DR. D. J. GREENWAY
Física Médica	» ALFREDO LANARI (en ejerc.)
Botánica Médica	» RODOLFO ENRIQUEZ
Histología	» JULIO G. FERNANDEZ
Bacteriología	» JUAN CÁRLOS DELFINO » LEOPOLDO URIARTE » ALOIS BACHMANN
Higiene Médica	» FELIPE JUSTO
Clínica Ginecológica	» JAIME SALVADOR
» Oto-rino-laringológica	» ELISEO V. SEGURA
Patología externa	» CARLOS ROBERTSON » RICARDO S. GÓMEZ
Patología interna	» RICARDO COLÓN » PEDRO LABAQUI
Clínica Oftalmologica	» ENRIQUE DEMARÍA
» Quirúrgica	» FRANCISCO LLOBET » MARCELO VIÑAS » MARCELINO HERRERA VEGAS » JOSÈ ARCE
» Neurológica	» MARIANO ALURRALDE
Medicina Legal	» PEDRO BARBIERI
Clínica Médica	» LUIS AGOTE » DAVID SPERONI » JUAN JOSÉ VITÓN
Clínica Obstétrica	» ENRIQUE A. PARDO » ENRIQUE ZÁRATE » ARTURO ENRIQUEZ » ALBERTO PERALTA RAMOS
Clínica Pediátrica	» MANUEL A. SANTAS » MAMERTO ACUÑA » GENARO SISTO
» Génito-urinaria	» BERNARDINO MARAINI
» Psiquiátrica	» JOSÉ T. BORDA

ESCUELA DE FARMACIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Zoología general; Anatomía, Fisiología comparada.....	DR. ANGEL GALLARDO
Botánica y Mineralogía.....	» ADOLFO MUJICA
Química inorgánica aplicada..	» MIGUEL PUIGGARI
Química orgánica aplicada....	FRANCISCO BARRAZA
Farmacognosia y posología razonadas.....	» JUAN A. BOERI
Física farmacéutica.....	JULIO J. GATTI
Química Analítica y Toxicológica (primer curso).....	» FRANCISCO P. LAVALLE
Técnica farmacéutica.....	» J. MANUEL IRIZAR
Química analítica y toxicológica (segundo curso) y ensayo y determinación de drogas..	» FRANCISCO P. LAVALLE
Higiene, legislación y ética farmacéuticas.....	» RICARDO SCHATZ

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Farmacognosia y posología razonadas.....	DR. JUAN A. DOMINGUEZ (en ejerc.

ESCUELA DE PARTERAS

Asignaturas	Catedráticos titulares
Parto fisiológico y Clínica Obstetrica.....	DR. FANOR VELARDE
Parto distócico y Clínica Obstétrica.....	

Asignaturas	Catedráticos sustitutos
Parto fisiológico y Clínica Obstétrica.....	DR. MIGUEL Z. O'FARRELL
	» UBALDO FERNANDEZ
Parto distócico y Clínica Obstétrica.....	» J. C. LLAMES MASINI

ESCUELA DE ODONTOLOGIA

Asignaturas	Catedráticos titulares
Anatomía, Fisiología, Patología.	DR. LEON PEREYRA
Cirugía Protética, Higiene, Materia Médica y Terapéutica dentarias, Medicina Legal...	» N. ETCHEPAREBORDA

PADRINO DE TESIS

DR. JOSÉ MARIA RAMOS MEJIA

ACADÉMICO Y CONSEJERO

A LA MEMORIA DE MI PADRE

A MI MADRE

ARSENIA S. DE PUIG

A MI ABUELA

CARMEN SOTO DE SILVA

A MIS HERMANOS:

MARIA GERTRUDIS—MARIA ARSENIA
RAUL ALFREDO Y MARIA OFELIA

A MIS PARIENTES Y AMIGOS

Señores Consejeros:

Señores Profesores:

Presento á vuestra consideración distinguida el último trabajo que me exigen los reglamentos vigentes, para optar al título de Dr. en Medicina y Cirugía.

Al trasponer los dinteles de la vetusta casa del saber y lanzarme en la corriente procelosa de la vida, ávido de nuevos horizontes, no puedo sino denotar hacia vosotros mis imperecederos recuerdos é imborrables agradecimientos.

Habeis concurrido con vuestra ciencia á formar un nuevo eslabón de la más grande y noble profesión humana. Hacer el bien á nuestros semejantes; tal es la máxima que llevamos por divisa.

Al Dr. José María Ramos Mejía, de quien he libado sabias enseñanzas y que me dispensa el alto honor de acompañarme en estos momentos como

padrino de tesis, mi mayor gratitud y admiración.

A los Dres. Luis Güemes, Pascual Palma, Juan B. Señorans, Enrique Zárate, Miguel Parpal, Miguel Susini, Corti, Morsaline y C. Heuser: por las muchas atenciones que me han dispensado durante la inolvidable vida de estudiante, mi reconocimiento.

Al Dr. Pastor J. Sosa, á cuya gentileza debo el haber podido seguir el caso que ha motivado la presente tesis, en el Instituto Frenopático, que administra, gratitud.

Al Dr. Augusto Osorio, y á los Dres. Teófilo R. Lecour, Enrique Thwaites Lastra, Pedro I. Oro y Abel Furno Cullen, que han sido los compañeros más directos durante la primavera de mi vida, recuerden que tendrán siempre un amigo dispuesto á los azares de la existencia.

HISTORIA

Fué en 1859, cuando Bödeker, asistiendo un enfermo de tifus; notó que su orina, que era de un color claro en el momento de la miccion, tornábase más oscura á medida que pasaba el tiempo de exposición al aire. Investigó la causa de esta reacción, extrayendo después de muchas pruebas una sustancia amarillenta, amorfa, insípida, muy ávida de oxígeno, que cambiaba al negro en presencia de los álcalis.

Llamó á esta sustancia, Alcapton *(alcali captans)*.

Smith, creía que la alcaptona de Bödeker no era otra cosa que el ácido pirocatéquico; pero Kirk objetó que dicho ácido no tiene las propiedades reductoras de la sustancia aislada por Bödeker.

En 1866, el mismo Kirk y Gibson, aislaron dos ácidos, el uroleucínico, cristalizado, y el ácido

uroxantínico, amorfo. Atribuyendo al primero las propiedades reductoras de la orina.

Marschall y Greygger creían que era ácido glicosúrico.

Ebstein y Müller, y luego Fleischer (1875), quienes la encontraron en varios tuberculosos, creyeron identificar esta sustancia reductora con los oxifenoles y en particular con la pirocatequina. Sustancia que se extrae de la orina del caballo. Es ella, la que torna verde la orina de dicho animal, al ser puesta en contacto del aire, al ser expelida. Igualmente que la alcaptona se disuelve en los álcalis y es ávida de oxígeno.

Fürbringer, en 1875 en la orina de un tuberculoso.

Fué en 1891, que Wolkow y Baumann, estudiando una orina de propiedades semejantes á la de Bödeker, consiguieron aislar un cuerpo que era el productor de todas las reacciones alcaptónicas. Dicho cuerpo, cuya síntesis es $C^8 H^8 O^3$; homólogo por tanto del ácido gentisínico, así llamado antiguamente el ácido oxisalicílico (que se extrae de la genciana), fué llamado por Wolkow y Baumann *ácido homogentisinico.* Enfermo de gastro enteritis y otro de carcinoma.

Raro es el caso observado en 1892 por Greygger; su enfermo tuvo alcaptonuria durante un día y desapareció, volviendo á aparecer más tarde por un día igualmente.

En 1893, Ebden demostró que el cuerpo que Marschall y Greygger creyeron ser ácido glicosúrico, no era otro que el mismo ácido homogentisínico de Baumann y Wolkow. El enfermo de Ebden era un alcaptonúrico congénito.

Oyden en 1894, encontró el ácido homogentisínico en un enfermo de 45 años.

Slösse, 1894, en un enfermo de pionefrosis.

En 1896 Paul Stange, la observa en un joven de 18 años. Este enfermo se quejaba de molestias durante las micciones.

En 1896 Moraczewski, encuentra la alcaptonuria en una enferma de peritonitis tuberculosa. Ella, aparece pocos días antes de la muerte.

Es observada por tres días, en una muchacha atacada de un catarro gastro intestinal febril, por Hirsch, en 1897.

Ewald Stier en 1898, muchacho de 8 años. Alcaptonuria congénita.

Domenici en 1898 la encuentra en un enfermo de 4 años. Es de origen congénito. Y en una enferma de 45 años, operada de fractura.

Futcher, 1898, hombre de 44 años.

Zinnicki en 1900, en un enfermo de cirrosis biliar hipertrófica; alcaptonuria periódica.

Hammerstein, 1901, hombre de 60 años.

Mayer en 1901, la nota en un niño de 2 años; alcaptonuria congénita.

Franz Mittelbach, 1901, hombre de 44 años.

En 1902 Garrow, la encuentra en un recién nacido, hereditario. Estudió diez y nueve casos diversos, todos ellos formando parte de siete familias. Es este autor quien mayor número de casos ha estudiado; pues en últimas publicaciones llegan hasta treinta y uno los que ha visto.

Pavy, la ha encontrado en cinco enfermos. Baker, Woelker, Garnier y Voirin, Armstrong y otros, citan varios otros casos.

En 1903 el Dr. Pedro T. Vignau, estudia el primer caso que se presenta entre nosotros. Enfermo artrítico; alcaptonúrico congénito.

En 1907 el Dr. Francisco P. Lavalle, publica en la Argentina Médica, el segundo caso sudamericano. Molestias durante las micciones.

En el caso que hoy presentamos, se trata de una histérica, con molestias durante las micciones; glicosuria; su alcaptonuria es congénita.

N. B.

El Doctor Juan B. Señorans, refiéreme haber tenido un caso que presentaba los síntomas de la afección que estudio. Se trataba de una niña de La Plata.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La diátesis alcaptónica es eminentemente crónica, existiendo en la mayor parte de los casos, durante toda la vida, desde el nacimiento.

Así lo vemos en el caso de Mayer y en el que estudiamos, en el cual al decir de la señora que hace de madre á la paciente, notó pocos días después del nacimiento, que los pañales de la chica quedaban teñidos de negro, pasado un tiempo de orinarse.

Si ha sido encontrada en diversas etapas de la vida, como en los casos relatados por Stier, segunda infancia; en el de Stange y el del Dr. Lavalle en la pubertad; en la edad viril como el del doctor Vignau; en la ancianidad, como el enfermo de Hammerstein; es probable que la mayor parte de las veces la alcaptonuria fuera congénita y no se la advirtiera hasta que otra enfermedad hiciera necesaria la presencia de un médico en la casa

y que dicho médico notara ó fuera notado de la especialidad de la orina del paciente. (Según Garrow, la proporción es de 4 á 1). Solo en algunos casos parece haber sido encontrada en períodos avanzados de la vida ó presentar un carácter intermitente. Así en el caso de Hirsch, según este autor la alcaptonuria duró únicamente tres días; encontrándola en su enferma atacada de un catarro gastrointestinal febril. En el caso de Moraczewski, unos días antes de la muerte.

En el caso observado por Geyger, su enfermo tuvo alcaptonuria durante un día, desaparece y vuelve á aparecer por un día igualmente.

Archibald Garrow, cita también varios casos de alcaptonuria pasajera.

En la gran mayoría de los casos, la alcaptonuria se presenta sola; todos los otros productos provenientes de la desasimilación y las substancias alimenticias, parecen ser quemadas de una manera normal.

La encontramos en algunos casos asociada á otras afecciones, sin tener una predilección marcada por ninguna; así la encontramos junto al cáncer (Wolkow y Baumann), á la tuberculosis (Fürbringer), á la peritonitis tuberculosa (Moraczewski), diabetis (Bödeker), pionefrosis (Slösse), artritis (Vignau), cirrosis biliar hipertrófica (Zinnicki), gastro enteritis (Baumann), histeria (nuestro caso).

Es notorio que la consanguinidad desempeña un rol muy importante en la etiología de la alcaptonuria, apareciendo generalmente en personas cuyos padres estaban antes del matrimonio unidos por lazos de parentezco muy cercano; en estos casos si hay varios hermanos, dos ó tres de ellos, eliminan el ácido homogentisínico. En efecto, de las varias observaciones hechas y particularmente de la de Garrow, sacamos que sobre diez y nueve casos que cita en una estadística de siete familias alcaptonúricas, vemos una de ellas, con cuatro alcaptonúricos, tres con tres y tres con dos.

El caso citado por Ebdem, era una hermana del enfermo de Wolkow y Baumann. El caso de Baker era hermana del estudiado por Armstrong, Walter Smith, Kirk y Huppert.

De los cinco casos de Pavy, cuatro eran hermanos de una familia de catorce chicos, de los cuales el noveno, once y catorce tenían alcaptonuria congénita.

Osler estudió dos hermanos con alcaptonuria, presentando ambos manchas pigmentadas pardo negruzco en la esclerótica, coloración igual del pabellón y piel de la cara.

Mayer, describe un caso en que los padres eran parientes.

En el caso del doctor Lavalle, la madre era sobrina del marido, y se casó con él, siendo de mucho menos edad.

En el del doctor Vignau, descendía el enfermo igualmente de matrimonio entre tío y sobrina. Los dos hermanos menores no son alcaptonúricos.

Semejante á la consanguinidad, la herencia, según Garrow, desempeña un papel importante, pues los alcaptonúricos congénitos ó adquiridos, más del sesenta por ciento, tienen su alcaptonuria heredada.

El sexo tampoco es indiferente á la alcaptonuria. Así, estudiando los casos citados por Garrow, vemos que los hombres son atacados en mayor proporción que las mujeres. En la tabla II de Garrow, vemos que sobre nueve familias, compuestas en total de cuarenta y ocho personas, había diez y nueve alcaptonúricos.

La proporción dada por este autor sobre cuarenta casos conocidos hasta su tiempo, es de veinte y nueve hombres y once mujeres. La cual da un porcentaje de sesenta por ciento más ó menos.

En los casos estudiados en la República Argentina, tenemos dos hombres y una mujer.

La orina que al ser expelida por los enfermos de alcaptonuria, es de un color semejante á la diabética, es decir casi incolora, cambia gradualmente de coloración de arriba abajo, en la vasija en que está colocada, á medida que se prolonga su exposición al aire.

En la parte superior se observa una coloración amatista, en la media color vino oporto y en la parte inferior café subido, ó aún negro.

Estos cambios de coloración no se notan cuando las orinas son resguardadas del aire.

El cambio de tonos, se muestra al poco tiempo de ser emitida la orina, si agregamos á ésta un álcali cualquiera.

En la parte inferior de la orina conservada, se nota un pequeño depósito de ácido úrico.

La orina que guarda el Dr. Lavalle (Francisco P.), es del caso publicado por él en 1907, es decir, tiene dos años de conservación, á pesar de lo cual se mantiene aún incorrupta; de coloración uniforme vino oporto, teniendo en su fondo un precipitado de ácido úrico apenas perceptible. Ha sido conservada al abrigo del aire.

Se citan casos en los cuales la orina á permanecido inalterable hasta ocho años y más; habiendo Pavy extraído el ácido homogentisínico de esta orina.

El ácido homogentisínico es quemado por el organismo animal, en el metabolismo necesario para su salud y conservación vital, al serle administrado en pequeñas dosis (0.50 centgr. c. u.); la oxidación se hace completamente, no así, si lo hacemos en

grandes dosis, el organismo que antes oxidaba el ácido, ahora lo expele.

Esto ha sido experimentado, haciendo ingerir á perros, grandes dosis de este ácido.

Si suministramos á una persona varios gramos de ácido homogentisínico, en dosis fraccionadas, por día, vemos que su orina no tiene nada de anormal ni da las reacciones de la alcaptona, lo cual nos muestra que el ácido ingerido ha sido descompuesto. Por vía subcutánea da el mismo resultado, si bien es necesario que las dosis sean menores, pues á misma dosis, escapa más ácido por la orina.

Embden tomó cuatro gramos de ácido homogentisínico, y sus orinas solo denotaban la presencia de él; aumentóla á ocho gramos, encontrando entonces una cantidad fácilmente apreciable.

Los enfermos atacados de la diátesis alcaptónica no queman el ácido homogentisínico, han perdido por completo la propiedad de asimilarlo; efectivamente, si á un alcaptonúrico le damos varios gramos de ácido homogentisínico, vemos que la tara del ácido aumenta proporcionalmente; esto lo he comprobado con la enferma que tengo en asistencia. Esta ha ingerido ocho gramos de ácido homogentisínico en dosis fraccionadas, durante veinte y cuatro horas; juntadas las orinas de estas veinte y cuatro horas y las de las veinte y cuatro siguientes, he observado que la tara de ácido que or-

dinariamente fluctúa entre 5 y 6 gramos por día, ha subido á 8 el primer día, y á 7 el segundo, volviendo á bajar el tercero.

La imposibilidad en que se encuentra el organismo alcaptónico para quemar el ácido homogentisínico, hace que podamos refutar las diversas teorías ideadas para encontrar la base de su formación é inclinarnos á afirmar la teoría que por nuestros conocimientos creemos ser la verídica.

Citaremos en primer lugar la teoría de *Baumann* (según la cual el ácido homogentisínico se formaría en el intestino): se basa en que la mayor parte de los compuestos aromáticos eliminados por la orina, son producto de la descomposición de los albuminóideos en esta parte del tubo digestivo, durante la digestión pancreática.

Buscaron Baumann y Wolkow si el ácido por ellos descubierto no era un producto de la descomposición de los albuminoideos y afirmáronlo así.

Dieron á un enfermo alcaptonúrico tirosina, (uno de los productos de esta descomposición en el intestino), y vieron que la cantidad de ácido aumentaba; dosaron, encontrando que el aumento de la cantidad de ácido era proporcional á la tirosina ingerida.

Esta reacción se efectúa por fermentación de la tirosina cuya fórmula es:

$$C^6 H^4 \begin{cases} C H^2 . OH \\ C H . NH^2 \\ C O . OH \end{cases}$$

en el intesti-

no. Formándose anhídrido carbónico, amoníaco y ácido homogentisínico.

Según:

$$C^6H^4\left\langle\begin{array}{l}CH^2.\ OH\\ -CH.\ NH^2\\ CO.\ OH\end{array}\right. + O^2 = CO^2 + NH^3 + C^6H^3\left\langle\begin{array}{l}OH^2\\ -CH^2\\ CO.OH\end{array}\right.$$

tirosina más oxígeno, igual á: anhídrido carbónico, más amoníaco, más ácido homogentisinico.

Esto hizo creer á Baumann, Wolkow y otros, que en ciertos casos dados, la tirosina se descomponía en el intestino, produciendo el ácido homogentisínico, que se encontraba después en las orinas de los alcaptonúricos.

Según los mismos el proceso para su formación es fermentativo, siendo producido por microorganismos desconocidos.

Afirmaron que dando á un enfermo salol, ú otro desinfectante intestinal, la tara del ácido homogentisínico bajaba.

Habiendo administrado, á la enferma que tengo en asistencia, tirosina, la cantidad de ácido homogentisínico ha aumentado en las orinas. Igualmente he dado otras sustancias albuminoideas y el ácido ha aumentado.

Si los ácidos alcaptonúricos representan etapas normales de transición de los núcleos albuminoideos homocíclicos, se debiera esperar que su determinación en el metabolismo intermediario fuera

posible; más hasta el presente no han sido encontrados ni en los tejidos ni en las heces. Tratando de buscarlos en estas últimas: he administrado un purgante de sulfato de soda (treinta y cinco gramos) y no he encontrado ácido homogentisínico en ellas. He dado igualmente, á la enferma, salol, benzonaftol, magnesia calcinada, durante el tiempo que ha estado en tratamiento bajo mi dirección y no ha disminuido la tara del ácido.

Embden administró á su enferma esencia de trementina; Oyden dió ácido benzoico, tanino y ácido gálico. Hammerstein dió durante catorce días una copa de agua muy alcalina, sin obtener alteración alguna en la cantidad de ácido Por todas cuyas razones rechazo la teoria de Wolkow y Baumann.

Mittelbach admite igualmente la teoría de Wolkow y Baumann, agregando que la alcaptonuria formada en el intestino, es quemada de dos maneras: 1.° desdoblándose en el intestino delgado en tolúhidroquinona y ácido carbónico; 2.° destruyéndose en el torrente circulatorio, bajo la acción de las oxidasas. Su aparición en las orinas sería debida á la disminución de las oxidaciones.

Embden, niega que la alcaptonuria sea producida por microorganismos.

Slosse, cree que ella es producto de disminución del poder oxidante de los tejidos.

Zinnicki, la atribuye á una inhibición específica de los procesos de oxidación del organismo.

Según Kobert, la acción de los bacterios especiales, produce en el intestino delgado ácido homogentisínico. En hombres y animales sanos, dicha sustancia es inofensiva; pues su núcleo aromático se oxida completamente.

Ewald Stier, dice proviene el ácido homogentisínico de la intimidad de los tejidos del organismo, por trastornos de nutrición.

Lo observó en un niño mal nutrido, y de ahí la conclusión á que llega.

El oído de su enfermo era de un color oscuro.

Gauthier opina igual, dice se encuentra especialmente en los carcinomatosos.

En contra de ambas opiniones, ponemos los dos casos observados entre nosotros: el del Dr. Vignau y el del Dr. Francisco P. Lavalle. En el enfermo del Dr. Vignau se trataba de un hombre robusto y bien desarrollado. El del Dr. Lavalle igualmente, muchacho robusto, trabajador, que dado su método de vida (peón de almacén), tenía que estar en contínuo movimiento, no obstante lo cual, resistía bien la afección que ha años le aquejaba.

Langshein y Meyer, creen en una anomalía del metabolismo, con excreción urinaria de productos intermediarios de desasimilación.

Embden, demostró que el ácido homogentisínico pasando á la circulación sanguínea, es convertido en acetona por el hígado.

El Dr. Lavalle pregunta, ¿podríamos considerar la alcaptonuria como el efecto de un desorden en la nutrición, en que una parte de las substancias aromáticas asimilables escapan á la acción del hígado?

Contestando á la pregunta del Dr. Lavalle, diré, que la alcaptonuria es efectivamente producto de desorden de nutrición, en que una parte de las substancias aromáticas asimilables, no escapan á la acción hepática, si no que cayendo bajo su dominio, por defecto en las células del hígado, cual sucede en la diabetis, son incompletamente transformadas, pasando á la circulación general. Afirmo esto, fundándome para ello en los síntomas que presenta mi enferma y que después daré.

ACIDO HOMOGENTISINICO

ó

DIOXIFENILACETICO

Es á él á quién, según Wolkow y Baumann, únicamente se debe la coloración particular de las orinas alcaptonúricas, por la propiedad que tienen dichas orinas de oscurecerse en contacto del aire. Al igual de la orina post medicación fenolada.

Manera de obtenerlo—El método más usado en Europa para su obtención es el de Baumann:

Se toman dos ó tres litros de la orina á analizar, y se agregan 50 ó 100 c. c. de ácido sulfúrico en solución de 1 x 5, á fin de acidularla. La solución así obtenida se trata por éter etílico en abundante cantidad, y por repetidas veces, hasta que éste no se coloree por la orina ni deje residuo evaporando. Se destila la solución hasta dos terceras partes y se deja evaporar, á la temperatura ordinaria;

haciendo pasar sobre la mezcla una corriente de aire que se aspira constantemente. El residuo, de un color rojo parduzco lo disolvemos en agua caliente. La solución así obtenida es tratada por el acetato neutro de plomo. y precipita. Todo ello en caliente se filtra y se deja enfriar, precipitando los cristales de la sal de plomo del ácido homogentisínico. Hacemos pasar por la solución acuosa una corriente de hidrógeno sulfurado; dando sulfuro de plomo que precipita. El líquido restante lo filtramos y se deja cristalizar en el vacío.

El Dr. Pedro Vignau después de asiduos trabajos y sirviéndose de un método propio, obtuvo hermosos cristales de ácido homogentisínico.

Se toma la orina á analizar y se trata por sub acetato de plomo en exceso; se agita y filtra rápidamente. Por el líquido filtrado se hace pasar una corriente de hidrógeno sulfurado, que precipita el plomo bajo la forma de sulfuro de plomo. Se decanta y evapora en el vacío á temperatura moderada, hasta obtener una consistencia siruposa. Se deja enfriar en secador de ácido sulfúrico. Este producido se lava con licor de Hoffman (alcohol-éter partes iguales), hasta que el licor lavador salga completamente limpio. La solución formada, etéreo alcohólica, se decolora con carbón animal y se destila. El residuo de la destilación da las mismas reacciones del cuerpo encontrado por Bödeker; estas

propiedades son tan concluyentes que una pequeña cantidad basta para reducir en frio, toda la solución de nitrato de plata amoniacal contenida en un tubo de ensayo ó vaso cónico, produciendo un espejo metálico.

Para obtener los cristales se trata el residuo, proveniente de la destilación, por éter y se deja evaporar al aire seco.

Este método aventaja al de Baumann; pués se gasta menos éter, es de más fácil y rápida ejecución y no son necesarias tantas precauciones.

Además de los métodos citados tenemos el de Paul Stange. Consiste éste, en tomar la orina, tratarla por el alcohol, agregándole éter. El residuo etéreo se trata por el benzol y luego se decolora con carbón animal. Cristalizan agujas que funden á 120°; muy inferior al obtenido por los anteriores métodos; por lo cual se cree son dichas agujas cristales de un éter etílico del ácido buscado.

Archibald Garrow describe un método por el cual separa el ácido homogentisínico al estado de sal de plomo.

Tómase la orina y se calienta hasta ebullición. Se agrega por cada 100 c. c. de orina 5 ó 6 grs. de acetato neutro de plomo. Se filtra, y el líquido filtrado se deja reposar por veinte y cuatro horas al aire fresco; se precipitan cristales de la sal de plomo, conteniendo tres moléculas de agua.

Sintéticamente obtuvieron el ácido homogentisinico, Baumann y Frankell, partiendo de la aldehida gentisínica $C^6 H^3 (O. H)^2 C. OH$. Esta fué convertida en aldehida di-metil-gentisinica y esta reducida dió el alcohol correspondiente $C^6 H^3 (O. CH^3)^2 CH. ^2 OH$.

De este alcohol se prepara el éter clorhídrico, y de éste, el cianuro; el cual saponificado dá el ácido dimetilhomogentisínico. Tratando este ácido por el iodhídrico se obtiene el ácido homogentisínico.

Se le ha obtenido también haciendo hervir varias horas el ácido dioximidophtálico con ácido clorhídrico fumante; igualmente, oxidando el ácido salicilúrico con persulfato de potasio en solución caliente; ó destilando la floroglucina con anhídrico acético, se obtiene el éter metílico de la gentisina.

Manteniendo media hora á 130° una parte de hidroquinona y cuatro de carbonato de potasio en cuatro de agua, á esto se añade sulfito de potasio y luego éter etílico para extraer el exceso de hidroquinona.

Dosaje del ácido homogentisínico—Para dosar la cantidad de ácido homogentisínico contenido en la orina alcaptonúrica, se usan varios métodos, siendolo más comunmente, los de Baumann y Denigès.

Para el de Baumann se coloca en un matráz 10 c. c. de la orina á dosar, se le agregan 10 c. c. de amoníaco al 3 %. Se vierten sobre esta mezcla

unos c. c. de solución N/10 de nitrato de plata; se agita y se deja reposar por cinco minutos. Pasado este lapso de tiempo se agregan 5 gotas de una solución de cloruro de calcio al 10 °/₀ y 10 gotas de una solución de carbonato de amonio; se agita y filtra. El líquido obtenido del filtrado es de color parduzco. A este líquido agregamos unas gotas de la solución de nitrato de plata; si precipita, hay que comenzar nuevamente la operación, agregando desde un principio mayor cantidad de la solución N/10 de nitrato de plata.

Si no forma precipitado al verter las gotas de la solución de nitrato de plata, agregamos unas gotas de ácido clorhidrico, para verificar si en el líquido no hay exceso de nitrato de plata.

La operación está terminada cuando no se forma precipitado al agregar al líquido unas gotas de nitrato de plata, y se torna opalescente al agregarle unas gotas de ácido clorhidrico. Si se han vertido más de 8 c. c. de la solución N/10 de nitrato de plata, se repite la operación agregando á la orina dada 20 c. c. de amoníaco en lugar de los 10 c. c. puestos al comenzar.

Para calcular la cantidad de ácido homogentisínico contenido en la orina hay que tener presente que 0.004124 de este ácido, reducen un c. c. de la solución N/10 de nitrato de plata; tendremos por tanto, que, multiplicando 0.004124 por el número

de c. c. de la solución empleada, tendremos la cantidad de ácido contenida en 10 c. c. de orina.

Este método, largo y engorroso á causa de las repeticiones ha sido sustituído ventajosamente por el de Denigès, que consiste en: Colocar en un matráz aforado de 50 c. c., 10 c. c. de orina, é igual cantidad de amoníaco, se agrega á la mezcla 20 c. c. de solución de nitrato de plata titulada al N/10, se agita y deja reposar por cinco minutos; pasados éstos se agregan cinco gotas de cloruro de calcio al 10 °/₀, y 0.5 c. c. de una solución de carbonato de sodio ó de amonio y agua hasta completar los 50 c. c. Se filtra, se toman 25 c. c. del líquido filtrado, y se agregan 5 c. c. de amoníaco y 50 de agua. Luego se agrega 10 c. c. de una solución de cianuro de potasio ó amonio, equivalente á la solución N/10 de nitrato de plata y 1 c. c. de solución de yoduro de potasio al 1 × 10.

Sobre la mezcla así formada, dejamos caer gota á gota, una solución N/10 de nitrato de plata, hasta opalescencia persistente.

Para calcular la cantidad de ácido homogentisínico contenido en la orina á analizar, la encontraremos sabiendo que 1 c. c. de la solución N/10 de nitrato de plata precipita 0.0084 de ácido homogentisínico, y multiplicando esto por el número de c. c. de la solución de nitrato de plata empleados, tendremos la cantidad de ácido buscada.

Oyden, basándose en la propiedad reductora del ácido homogentisínico para con el licor cupro potásico, ha usado el licor de Felhing como medio de dosaje de este ácido. Mas, este método no es exacto; pues es sumamente difícil precisar el momento en que deja de efectuarse la reducción.

Cualquiera que fuere el método hay que tener en cuenta que el ácido úrico contenido en la orina precipita el nitrato de plata amoniacal, siendo necesaria la corrección.

Propiedades del ácido homogentisínico.—Este ácido, confundido con la glucosa, por muchos químicos, al encontrarse en las orinas, nos presenta caracteres que lo hacen muy fácilmente diferenciable.

En efecto si tienen caracteres que les son comunes, tales como:

La reducción del licor cupro potásico de Felhing, el licor de Worms-Müller y de Trommer en frío y en caliente, debido al grupo hidroquinosa contenido en el ácido homogentisínico, hay otros que lo diferencian fundamentalmente. La glucosa es dextrórgira, el ácido homogentisínico no desvía la luz polarizada La coloración que toman las orinas alcaptonúricas, ya sea en presencia de los álcalis ó simplemente al contacto del aire, no da bandas definidas al espectróscopio sino únicamente una absorción que va acentuándose hasta llegar al violeta.

La glucosa en presencia de la levadura de cerve-

za, fermenta, no así el ácido homogentisínico. Tampoco éste reduce en frío el licor de Nylander, ni da reacción con el clorhidrato de fenilhidrazina, como la glucosa.

La orina alcaptónica, tratada por los álcalis ó una solución amoniacal en frío, empardece, no así, al ser tratada la diabética En caliente ambas cambian de tono. La orina diabética únicamente en caliente reacciona en presencia del nitrato de plata amoniacal.

Con el nitrato de plata, el ácido homogentisínico en un principio no da reacción, después se ennegrece.

El ácido homogentisinico reduce la solución de nitrato de plata amoniacal en frío, ya sea dando el óxido negro amorfo de plata, ya, si la operación ha sido efectuada con proligidad y la cantidad de ácido es suficiente el espejo de plata metálico. Un gramo de ácido homogentisínico reduce 2.60 gramos de solución de plata amoniacal.

Cuando se encuentre en regular cantidad, 6 ó 7 grs., en las veinte y cuatro horas, reduce la solución de acetato de plomo, después de un cierto tiempo.

La reacción de Denigès, que consiste en tomar 10 c. c. de orina, agregarle 0.50 á un gramo de óxido de plomo, y tres ó cuatro gotas de lejía de jaboneros, se agita y filtra, da un color amarillo claro, si la orina es normal y rojo subido si hay alcaptona

El bióxido de manganeso ó el persulfato de amonio, en presencia de la orina alcaptónica, con unas gotas de lejía de soda da después de filtrado una coloración amarillenta y un precipitado del mismo color, que en caliente se vuelve rojo ladrillo.

Con el percloruro de hierro en soluciones diluidas al 1 °/₀, da coloración fugaz de un bello azul verdoso, en la parte superior del tubo, al ser vertida sobre la orina en él contenida, la solución de hierro.

En presencia de los álcalis, potasa, soda, amoníaco, la orina conteniendo el ácido homogentisínico, toma el aspecto de vino Oporto.

Cristaliza en agujas incoloras, cuyo punto de fusión es 198 grados; es soluble en agua, alcohol y éter; insoluble en el sulfuro de carbono y en el benzol; poco soluble en el cloroformo. Cristales poco higroscópicos.

Por destilación seca de ácido homogentisínico se obtiene la hidroquinona desprendiéndose anhidrido carbónico; al final de la operación se producen vapores de un rojo púrpura.

Si se calienta la orina alcaptónica con soda cálcica se produce un olor nauseabundo y repugnante.

El ácido homogentisínico con el plomo da varias sales.

1.° El homogentisato de plomo. Sal cristalizable,

soluble en agua hirviendo y de fórmula $C^{16} H^{7} PbO^{3}$ más $3 H^{2} O^{2}$.

2.º El éter homogentisínico, cuerpo que cristaliza en prismas fusibles á 119 grados, de fórmula $C^{16} H^{6} O^{6}$.

3.º El ácido dimetilhomogentisínico $C^{16} H^{8} O^{8} (C^{2} H^{4})^{2}$, compuesto fusible á 125º.

La sal de potasio del ácido homogentisínico cristaliza con una molécula de agua. La de cálcio con siete y la de cobre con cuatro y media.

SÍNTOMAS—DIAGNÓSTICO—PRONÓSTICO TRATAMIENTO

Síntomas.—No están ellos caracterizados cual lo debieran; únicamente han sido citados á mero título informativo.

El estudio reposado que he hecho de la enferma que tengo en asistencia me permite darlos como ciertos. El primero que fué observado por Bödeker y atribuido igualmente á esta enfermedad por el Dr. Pedro T. Vignau, es caracterizado por una neuralgia semejante á la ciática; es continua y paroxística; hácese notar después que el paciente ha recorrido seis ó siete cuadras. Es tan agudo el dolor que se encuentra obligado á buscar un descanso para su miembro, exacerbándose al menor movimiento de él.

Todo el miembro es asiento de irradiaciones dolorosas, partiendo ella de diversos puntos á la vez. Si interrogamos al enfermo, nos indica con su

mano las zonas dolorosas: lumbar y glútea, la face posterior del muslo, el hueco popliteo y la face postero externa de la pierna hasta cerca del maleolo externo.

Como segundo síntoma, señalaremos otro, igualmente encontrado por el Dr. Vignau; cuando han pasado varias horas después de la última vez que orinó, el enfermo, nota un ardor localizado interiormente y correspondiendo á la región pubiana. Si quiere orinar nuevamente, siente dificultad en un principio, haciéndolo después francamente. Enseguida de orinar siéntese muy aliviado.

También el corazón siéntese lesionado en el enfermo de alcaptonuria, prodúcense frecuentes neuralgias á forma paroxística.

Se ha hecho notar por Virchow, en 1866, un ennegrecimiento de los cartílagos y ligamentos.

En los casos de Osler, encontramos igualmente la coloración parduzca de cartílagos y de la piel. La face de uno de sus enfermos, simulaba una mariposa con sus alas extendidas. La nariz semejaba el cuerpo y las mejillas las alas.

Diagnóstico.—El diagnóstico de la alcaptonuria lo basaremos en los anteriores síntomas y muy particularmente en la propiedad de las orinas alcaptónicas para con el aire. Confirmándolo con el análisis de dichas orinas y obtención de las reacciones del ácido homogentisínico.

Pronóstico.—El pronóstico de la afección alcaptonúrica por sí sóla, es benigno; mas, como raros son los casos en que la encontramos sóla, lo relacionaremos con el estado general del paciente. En el caso que estudiamos el pronóstico es relativamente grave; pues nuestra enferma padece varias afecciones, unidas á la alcaptonuria.

Tratamiento.—Como tratamiento de su alcaptonuria he impuesto á mi enferma régimen hidrato carbonado exclusivo, reposo en el lecho, abstención absoluta de trabajo físico y psíquico.

OBSERVACIÓN

Recorriendo la sala V del Hospital de Clínicas en los primeros días del mes de Diciembre próximo pasado, llamóme la atención una enferma, que ocupaba la cama N.º 15, con una marcada pigmentación facial. Pedí á los Dres. Morsaline y Corti informes sobre la paciente, y puesto al corriente de su afección, deseando concurrir con mi pequeño grano de arena en bien de la ciencia, resolví, tratar el punto como tema de la presente tesis.

La enferma Dominga Reyes es argentina, mendocina, de 28 años de edad. No conoce á sus padres; habiendo sido criada, desde la edad de dos meses, por una señora que le hace de madre hasta ahora; quien, la conoció pocos días después del nacimiento. Dicha señora recuerda que D., desde los primeros días de nacer, teñía sus pañales en negro poco tiempo después de orinarse en ellos. La cara de la enferma era blanca con ligeras pecas. Tuvo

á los cinco años sarampión, después, varias veces influenza. De constitución robusta, se alimentaba bien. Quejábase no obstante de dolor continuado en la región dorsal; el cual á veces la obligaba á quedarse inmóvil por un tiempo más ó menos largo.

De temperamento nervioso y fácilmente excitable, fué al colegio, donde aprendió á leer y á escribir correctamente con facilidad.

Dicha señora refiere que siempre notó que la orina de la paciente se ponía oscura y con un precipitado negruzco al cabo de unas horas de haber sido emitida.

Al contar nueve años quejábase la enferma de dolor de estómago frecuentemente; tenía pirósis, náuseas, vómitos y anorexia casi constante. Esta etapa en la vida de la paciente se modificó mucho á los trece años; época en que tuvo la primera menstruación, fué ésta sumamente dolorosa, durando el tiempo normal. Los dolores dorsales se acentuaron. El muslo y la pierna derecha que hasta ahora eran asiento de vagas neuralgias sin importancia, al caminar unas cuadras se caracterizan de tal manera, que hacen á veces la marcha imposible. En la región cardíaca siente una especie de ardor, según ella tal, que le impide la respiración. Las menstruaciones que siguen son abundantes, con fuertes leucorreas en seguida.

Aparecen inmediatamente después de las primeras menstruaciones manchas parduzcas en los pómulos y región frontal. Tiene una forunculosis abundante por todo el cuerpo. Hay fuertes otitis. Los párpados se edematizan, siendo necesario incindir el derecho, á causa de amenazar gangrena. De gruesa que era, tórnase demacrada y débil. Durante este período de su vida, hasta los veinte años, ha tenido tres ó cuatro veces la menstruación quincenal, duraba ello cinco ó seis meses; todo ese lapso de tiempo estaba la paciente abúlica, su estado psicofísico era muy pobre, sintiendo dolores por doquiera.

De los veinte á los veinte y dos años tiene una mejoría muy marcada. Sus neuralgias han disminuido notablemente, habiendo aumentado de peso. Las manchas de la cara son más claras. Ha estado en asistencia médica continuada durante todo este espacio de tiempo.

Poco después tiene una bronquitis, que la postra por quince días en cama; cuando se levanta, han recrudecido las neuralgias, particularmente la dorsal; hay mareos muy frecuentes y cefalalgias; que la obligan á guardar cama á menudo. Duerme poco, teniendo mientras lo hace, sueños terroríficos, ve serpientes enormes que tratan de devorarla; asesinatos por doquiera; ve la luz de varios colores, tergiversando los reales.

De los veinte y dos á los veinte y cinco años ha tenido dos períodos de cinco meses con menstruación bimensual. Su estado físico es algo mejor; no obstante cansada de soportar una vida tan cruel viene á Buenos Aires el 1.º de Noviembre de 1905.

Es asídua concurrente al Hospital de Clínicas, donde le dan baños tibios, bromuros y es puesta á dieta láctea; mejora algo.

En 1905 tiene una neumonia, pulmón derecho de la cual cura bien quedando muy debilitada. Aparece nuevamente la menstruación quincenal; es ella siempre dolorosa y abundante; dura este estado de cosas hasta mediados del año 1907, en que se presenta mensualmente.

De fines de 1907 á mediados de 1908 su estado general no varia mayormente; ha tenido dos bronquitis pasajeras que han curado en pocos días.

A fines de Agosto siéntese D., muy abatida; los dolores que la aquejan normalmente se han acentuado, teniendo además otro en el pulmón derecho; por cuya causa y para su mejor tratamiento, ingresa al Hospital de Clínicas, sala V, servicio del doctor Luis Güemes, el 3 de Septiembre. La temperatura en este día, por la tarde, acusa 37.5º, al día siguiente, por la mañana, 37º y á la tarde 37.8º. Hay congestión pulmonar pasiva.

Puesta á régimen lácteo y reposo en el lecho, se mitigan los dolores, baja la temperatura, conserván-

dose todo el tiempo de permanencia en el hospital entre 36° y 37°.

La orina que, según los cuadros sinópticos, á su entrada fluctuaba entre 500 y 1000 gramos, durante las veinte y cuatro horas, aumenta gradualmente.

Damos á continuación varios análisis de orina, hechos en el Laboratorio del Hospital de Clínicas:

Análisis del 7 de Septiembre

CARACTERES FÍSICOS

Color.	amarillo
Olor	sui generis
Aspecto	líquido turbio
Espuma	blanca
Sedimento	escaso
Reacción	ácida
Densidad á más 15 grados	1023

ANÁLISIS QUÍMICO

Residuo total	53.59
Urea	23.68
Cloruro de sodio	9.10
Acido fosfórico	2.30
Acidez en ClH	1.

ELEMENTOS PATOLÓGICOS

Albúmina	vestigios
Glucosa	tiene?

Bilis	regular cantidad?
Urobilina	tiene mucha?
Indican	vestigios
Hemoglobina	no tiene
Mucina	»
Peptona	»
Escatol	»
Diazo reacción de Erlich	negativa

EXAMEN DE SEDIMENTO

Regular número de células epiteliales planas y fusiformes, células redondeadas, con núcleo central. Colgajo de células epiteliales. Algunos leucocitos granulosos. Regular número de glóbulos rojos. Poco oxalato amorfo de calcio.

Análisis del 10 de Septiembre

CARACTERES FÍSICOS

Color	ámbar pálido
Olor	sui generis
Aspecto	líquido turbio
Espuma	blanca
Sedimento	escaso
Reacción	ácida
Densidad á más 15 grados	1.022

ANÁLISIS QUÍMICO

Residuo total	51.25
Urea	20.19

Cloruro de sodio	7.
Acido fosfórico	3.50
Acidez en ClH	1.

ELEMENTOS PATOLÓGICOS

Albúmina	vestigios
Glucosa	»
Bilis	regular cantidad?
Urobilina	» »
Indican	vestigios
Hemoglobina	no tiene
Mucina	» »
Peptona	» »
Escatol	» »
Diazo reacción de Ehrlich	negativa

EXAMEN DE SEDIMENTO

Regular número de células epiteliales—escasos leucocitos granulosos—regular número de glóbulos rojos.

Análisis efectuado el 19 de Septiembre de 1908.

Densidad	1022
Urea	23.05 °/o
Cloruro de sodio	9.60 »
Acido fosfórico	2·35 »
Acidez	1.90 »
Residuo seco	46.34 »
Cenizas	11.88 »

Residuo orgánico	34.46 »
Diazoreacción	negativa
Alcaptona	regular cantidad

I. *Polaristrobómetro*—orina natural.

Campo visual: á poco más completamente oscuro.

Defecada con acetato de plomo.

Desviación D = + 2.97 por mil.

Campo visual: rojo intenso. Lineas de interferencia muy intensas en los dos campos.

Orina defecada con nitrato mercúrico

Desviación D = + 3° .30 por mil.

Campo visual: rojo violacio intenso. Líneas de extinción completamente á derecha. Zona de enturbiamiento: completa y ancha de 4 á 0° .

Lectura segura y fácil.

II Coeficiente de redución al oxido de cobre	20.20.°/₀₀
Lo que corresponde á glucosa	9.18 »
III. Fermentación glucosa	0.40 »
IV. Osaxona	no da nada

HIDRÓLÍSIS

I. Polaristrobómetro. Decolorada en parte con carbón animal. Líquido filtrado: amarillo rojizo.

Desviación D = + 3° 73 °/₀₀

Campo visual: rojo intenso. Líneas de extinción completa á derecha.

Lectura difícil, pero bastante exacta.

Líquido defecado con nitrato mercúrico y filtrado, amarillo dorado; perfectamente claro y límpido.

Desviación D = + 5° 17 °/oo

Campo visual: rojo intenso. Líneas de extinción bastante completa á derecha, pero zona de enturbiamiento un poco ancha.

II. Coeficiente de reducción al oxido de cobre	20.36 °/oo
Que corresponde á glucosa	9.25 »
III. Fermentación, glucosa	0.10 »
IV. Osazona, glucosa	1.18 °/oo

La osazona secada á 85° es casi negra. Pulverizada: rojo ladrillo claro; poco resistente bajo el pilon y colando poco.

Se reblandece á 90°. Punto de fusión á 100°. Funde exactamente de 103 á 104 en una masa negra, uniforme, se dilata mucho y parece descomponerse ligeramente.

La orina de esta enferma fué mandada por el Dr. Güemes al Dr. Vignau, quien, inmediatamente descubrió la presencia del ácido homogentisínico en la orina, diagnosticando la alcaptonuria.

El análisis de sangre hecho el 16 de Septiembre da:

Glóbulos rojos	4.580,000
Glóbulos blancos	10,000
Hemoglobina	87 °/o

Relación globular	1 x 458
Valor glóbular	0.95
La forma leucocitaria es:	-
Polinucleares	65.00 %
Linfocitos	27.00 »
Mononucleares	2.33 »
Eosinófilos	1.33 »
Transición	4.33 »

Los glóbulos rojos están bien conservados.

El análisis de jugo gástrico efectuado el 24 de Septiembre da:

Color	amarillento
Depósito	abundante
Filtración	regular
Reacción	ácida, débil

ACIDOS

Acido clorhídrico	No tiene
Acido láctico	Idem
Acido butírico	Idem

AMILÁCEOS

Almidón	No tiene
Eritrodextrina	Idem
Acroodextrina	Hay cantidad regular
Glucosa	Hay gran cantidad

ALBUMINOIDEOS

Peptona	No tiene
Propeptona	Tiene un poco

Sintonina	Tiene muy poca
Albúmina	No tiene
Mucina	Idem

ANÁLISIS CUANTITATIVO

Acidez total	0.511 °/oo
Acido clorhídrico libre	0.000 »
Cloro combinado orgánico	0.568 »
Cloro mineral fijo	0.994 »
Cloro total	1.562 »

En el análisis de las heces, no hay nada de particular.

A causa de su temperamento nervioso tiene frecuentes diferencias con la hermana del servicio y enfermeras; por cuya causa sale del Hospital el 14 de diciembre próximo pasado.

En el mes de noviembre ha tenido la menstruación por dos veces.

A principios de enero del corriente año, encuentro la enferma en el consultorio del Dr. Morsaline; pídole concurra al Instituto Frenopático, donde estoy interno, haciéndolo así el 26 del mismo mes. Previo examen, notando que su estado general psico-físico es muy pobre, doile un tratamiento arsenical y régimen-dietético.

El 15 de febrero ingresa en el Instituto.

EXAMEN CLÍNICO

De buen desarrollo orgánico, 1.65 mts. de altura; 50 kilos de peso.

Sin marcados estigmas degenerativos.

La face es de una coloración múltiple. La podemos dividir en tres regiones generales, según tres líneas imaginarias. La primera región tendrá por límite inferior una línea que pasará por el borde superior de las cejas; comprende pues la frente. La segunda se extiende desde dicha línea hasta otra que pasará por la comisura labial; incluiremos en ella las orejas. La tercera, lo restante de la cara.

La primera región, es decir la frente, tiene una coloración aceituna, teniendo intercaladas algunas manchas blanco-mate, provenientes de un acné que tuvo hace años.

La segunda simula, al igual del enfermo de Osler, una mariposa, cuyo cuerpo lo forma la nariz y las alas, estando extendidas, corresponden á pómulos y mejillas. La parte de la región orbitaria, que comprende lo que vulgarmente llamamos ojeras, presenta una pigmentación punteada, de un color mucho más subido que el resto de la segunda región. Las orejas que hemos incluido en esta region, presentan una coloración azul de prusia, en la ante hélice y su gotera, en la foseta triangular, en la concha, parte superior é inferior, y en la raiz de la hélice.

La tercera región, es del color del resto del cuerpo, sin tener nada de particular.

Tronco bien desarrollado; esbelto busto: presenta en la región umbilical, lado izquierdo, á tres centímetros de la línea media, dos manchas parduzcas, del tamaño de una moneda de nikel de diez centavos.

Em ambos muslos y piernas tiene pequeñas várices.

En la pierna derecha, al nivel del nacimiento de la poplitea, se encuentran dos manchas parduzcas, semejantes á las de la región umbilical.

A la palpación todos los órganos bien. Tómase un pulso pequeño, depresible, arítmico, 72 pulsaciones por minuto.

A la percusión no dió nada.

A la auscultación nótanse algunos rales de bronquitis que desaparecen á los dos días y medio de reposo y régimen.

Psiquicamente, es una persona de sentimientos encontrados; pendenciera, tiene que salir de doquiera esté un tiempo, habiendo antes tenido disgustos con la mayor parte de los que la rodean. En esta casa se disgustó con enfermeras y hermanas; hablábame mal de ellas.

Tiene alucinaciones nocturnas, da gritos inmotivados; muy emotiva é impulsiva. Hay mareos, náuseas; vomita fácilmente.

Cuidadosa de su persona; ejecuta movimientos exagerados é inmotivados.

En la región precordial, siente un ardor tal, que á veces le impide la respiración, es á forma paroxística.

Quéjase de ardor en la región pubiana, particularmente cuando retiene por mucho tiempo la orina en la vejiga, por cuyo motivo hay polakiuria voluntaria. Inmediatamente después de orinar se calma este.

En la región dorsal acusa fuerte dolor permanente localizado á la altura de la séptima, octava y novena vértebra dorsal.

Después de caminar varias cuadras (seis ó siete), nótase la enferma extenuada, su pierna derecha acusa las modalidades de los enfermos de Bödeker y Vignau.

Haciendo diversos estudios con la orina de la enferma, en colaboración con el farmacéutico Sr. Roque H. Fumasoli, hemos constatado la presencia de glucosa en ella, cual lo afirmaban en el Laboratorio del Hospital de Clínicas. Dosada ésta por el polaristrobómetro de Streit y Tsister, encontramos en repetidas pruebas una cantidad de 7 gramos por mil, término medio; que dada la cantidad media de 1250 gramos de orina emitida en las veinte y cuatro horas, tendremos una glicosuria de 9.25 gramos por día.

He hecho todas las reacciones de la alcaptona de Bödeker; habiendo obtenido un resultado afirmativo. Dosado el ácido homogentisínico según el método de Denigès, por repetidas veces, he obtenido un término médio de 4 gramos 358 °/₀₀. Siendo 1250 gramos de orina la cantidad media emitida por la enferma en veinte y cuatro horas; tendremos una cantidad de 5 gramos 08 por día. Ella ha disminuído á 4 gramos 52 en un mes que ha estado la enferma sometida á tratamiento por mí.

No obstante la pequeña cantidad de ácido encontrada, que contrasta con la citada por otros autores, como en el enfermo del Dr. Lavalle, en que hay 8 á 10 gramos; y el del Dr. Vignau, 6.35 á 6.50 gramos; en el caso de Schumman eliminó el enfermo 16.8 gramos, en las veinte y cuatro horas; el estado general de la enferma es malo.

El tratamiento impuesto, durante su estadía en esta casa, ha sido: sobre alimentación hidrocarbonada, con absoluta prohibición de albuminoideos; baños tibios, de 37°, durante tres cuartos de hora, todos los días, yoduro de potasio, polibromuros, reposo absoluto en el lecho, tónicos. He atacado las crisis neurálgicas con piramidón, han cedido incontinenti.

El aspecto general es algo más halagüeño á su salida, que la hace el 17 de Abril. Pesa 52 kilos 500 gramos; está más ágil, las crisis paroxísti-

cas son menos frecuentes y menos intensas. Las manchas de la cara están más pálidas.

Por cuya causa atribuyo esta ocronosis á la falta de nutrición de la enferma y por tanto á la mala irrigación sanguínea. Llega la sangre, (en la cual hemos encontrado igualmente el ácido homogentisínico), á los capilares y se detiene precipitando por oxidación dicho ácido.

Dada la localización de los síntomas, el haber constatado la presencia del ácido en la sangre, y que disminuyendo la cantidad de éste, disminuyen aquellos, autorizanme á contestar á la pregunta del Dr. Lavalle, diciendo que el ácido homogentisínico nace en el hígado, pasa al corazón y de acá á la circulación general, produciendo las neuralgias que le caracterizan; las cuales se hacen notar por disuria al tomar Embden y Stier fuertes dosis del ácido.

CONCLUSIONES

1.ª La alcaptonuria de Bödeker es producida por la presencia del ácido homogentisínico en el organismo.

2.ª Este ácido es el resultado de la incompleta descomposicion de las sustancias aromáticas asimilables, en su pasaje á través del hígado, á causa del estado anormal de la célula hepática.

3.ª La alcaptonuria, puede ser congénita ó adquirida, durando toda la vida ó un lapso de tiempo más ó menos largo.

4.ª Es un sindrome clínico caracterizado, que puede ó no alterar el estado general del enfermo, según cual fuera la disposición del organismo atacado.

5.ª La ocronosis observada en algunos enfermos alcaptonúricos, es el resultado de la precipitación del ácido homogentisínico en los capilares sanguíneos, debido á la falta de presión suficiente en la circulación de la sangre.

TOMÁS PUIG.

Buenos Aires, Abril 20 de 1909

Nómbrase al Sr. Consejero Dr. Juan A. Boeri, al Profesor titular Dr. Juan B. Señorans y al Profesor suplente Dr. Alois Bachmann, para que, constituidos en comision revisora, dictaminen respecto de la admisibilidad de la presente tesis de acuerdo con el Art. IV de la «Ordenanza sobre exámenes».

E. Cantón
J. Larguía
Secretario

Buenos Aires, Mayo 6 de 1909

Habiendo la comisión precedente aconsejado la aceptación de la presente tesis según consta en el acta n.º 1992 del libro respectivo, entréguese al interesado para su impresión, de acuerdo con la ordenanza vigente.

E. Cantón
R. S. Gómez
Secretario

PROPOSICIONES ACCESORIAS

I

Composición química de las raíces de *Gentiana lutea*.

II

¿La alcaptonuria tiene relación con la insuficiencia defensiva de algún órgano?

III

Pronóstico de la alcaptonuria.

BIBLIOGRAFIA

1. *Dr. Francisco P. Lavalle.*—Revista de la Universidad de Buenos Aires, año IV, tomo VIII, pág. 532.—Argentina Médica, 23 de Noviembre de 1907.

2. *Dr. Pedro T. Vignau.*—Anales del Departamento Nacional de Higiene, tomo X, número 12, pág. 555.

3. Journal de Pharmacie et Chimie, tomo XXVIII.

4. *A. G. Garrow.*—The Lancet, 13 de Diciembre de 1902.

5. *L. Garnier y G. Voiring.*—Archives de Physologie normal et Pathologique, Abril 1892, pág. 206.

6. Munich, Med. Wochensch, Septiembre 6 de 1904, pág. 1599.

7. *Slösse.*—Tecnique de Chimie Physiologique et Pathologique, pág. 218.

8. Zeitschrift für physiol. Chemie, 1891, pág. 228.

9. Annalen Virchow's, 1896.

10. *Kobet.*—Compendium der praktischen Toxicol, 1894, página 139.

11. Journal de Physiologie, 1892.

12. Zeitchrift für rat. Medizin 1857, VII, pág. 1.

13. *A. G. Garrow.*—Centr. Bl. für innere, Med. 11, Januar 1902.

14. Zeitschrift für Physiol. Chemie, 1904, pág. 164.

15. Deutsches Archiv., für Klin. Med. 1903, pág. 161.

16. Beie trage zur chem. Physiol. u. Pathol. 1906, páginas 121 y 129.

17 Archiv. für Path. Anat. u. Physiol. 1896, pág. 186.

18. Berliner klin. Wochenscrift 1895, pág. 313 y 330.

19. Precis de Chimie Analitique, G. Denigés, 1907, pág. 996.

20. *E. Gerard.*—Tratado de análisis de orina, 1903, pág. 307.

21. *L. Hugounenq.*—Precis de Chimie Physiol. et Pathol. 1903, páginas 442 y 492.

22. *Ivon.*—Análisis de orina, pág. 319.

23. *J. Guiart y L. Grimbert.*—Diagnostic Chim., microscopique et parasitologique, 1906, pág. 866.

24. Pharm. Zeit. 1892, 6 aug.

25. *Engel y Moitessier.*—Chimique Biologique, pág. 583.

26. *A. Gauthier.*—Chim. Biol. pág. 631.

27. *Francesco Selmo.*—Enciclopedia di Chimica scientifica é industriale, tomo I, pág. 467.

28. *Slösse.*—Annales de la Societé Royal de Sciens Medical et naturelles, Bruxelles, 1895.

29. *A. G. Garrow.*—Transactions of the Royal Medical and Chirulgical Society 1902.

30. *A. G. Garrow.*—The Lancet. 30 de Noviembre de 1901, pág. 1484.

31. *R. Kirk.*—Journal of Anatomy and Physiology, 1889.

32. *Niccioli y Domenici.*—Gazzeta degli Ospedale, 1898.

33. *Futcher.*—New-York Medical Journal, 1898.

34. *Marshall.*—Medical New Philadelphia, 1887.