

Editada por: Mercedes Quintero de Gaiter, M.D.

HISTORIA CLINICA

Una niña de 8 años de edad, de raza negra, es traída al Hospital Universitario del Valle porque tiene "hepatitis". Habita con sus padres y un hermano en el Barrio Mariano Ramos donde no tienen servicio de acueducto y consumen agua sin hervir, recolectada y almacenada en tinajas semanalmente; ocasionalmente usan agua de aljibe. La niña ha sufrido ascariasis, gripas y escabiosis. Fue vacunada contra viruela hace 2 años y contra polio hace 7 meses.

Su enfermedad se inició un mes atrás con fiebre alta acompañada de malestar general, anorexia, cefalea y vómito postprandial. Mejoró después de un tratamiento a base de Kanamicina (13 ampollas) y reposo en cama, permaneciendo asintomática durante 8 días, al cabo de los cuales volvió a presentar igual sintomatología y además dolor epigástrico tipo "cólico" y diarrea con 3 deposiciones diarias, líquidas, fétidas ocasionalmente con pintas de sangre. Un día después de reiniciado el cuadro consultó a Urgencias del Hospital Universitario. Al examen físico se encontró febril, moderadamente deshidratada, con ictericia conjuntival y hepatomegalia dolorosa. Se auscultó rudeza respiratoria pero la radiografía de tórax fue normal. Se tuvo la impresión diagnóstica de hepatitis viral y se le indicó reposo, dieta líquida y antipiréticos.

Regresó dos días más tarde sin haber mostrado mejoría y con enterorragia franca. Al examen físico se encontró muy enflaquecida, irritable y obnubilada. Tenía una temperatura de 38.5°C. y un pulso regular de 124/minuto. Las conjuntivas estaban ictericas. Había rudeza respiratoria y se palpaba hepatomegalia de 4 cms. dolorosa. El peristaltismo estaba aumentado y había dolor difuso a la palpación abdominal. No había esplenomegalia.

A su ingreso el leucograma mostró 6.600 leucocitos con 3 metamielocitos, 33 cayados, 25 neutrófilos, 36 linfocitos y 3 monocitos. La hemoglobina fue de 10.2 grs. y el hematocrito de 32%. Había anisocitosis, poiquilocitosis e hipocromia. Las plaquetas estaban ligeramente disminuídas. Las

seroaglutinaciones para salmonella tífica, antígeno O fueron positivos 1 x 160; la bilirrubinemia total fue de 17.6 mgr. y la directa de 12.6 mgr.

Un coprológico mostró trofozoitos no hematófagos de *E. Histolítica*. Del hemocultivo se aisló una entero bacteria atípica.

La paciente continuó con enterorragias y del estómago se aspiraron 200 cc. de sangre digerida lo cual hizo necesaria una transfusión de 300 cc. de sangre completa.

A pesar del tratamiento con penicilina cristalina, cloranfenicol, sulfas y esteroides, la paciente evolucionó mal y murió a las 48 horas de hospitalización.

DISCUSION CLINICA

Dr. Alberto Pradilla
Departamento de Pediatría

Se trata de una niña de 8 años de edad, de un nivel socio-económico bajo, con una historia muy clara de ingesta ocasional de agua de aljibe o recogida en tinajas (donde permanece 8 días) y que no se hierve antes de ser usada. La historia está dividida en dos períodos más o menos bien definidos, con un intervalo de 8 días sin síntomas que puede, o no, ser debido a la administración de Kanamicina. La primera fase está caracterizada por síntomas generales de fiebre alta, cefalea y vómitos postprandiales. Después de un período asintomático aparece un cuadro gastrointestinal con diarrea, vómito, dolor abdominal, e ictericia y hepatomegalia dolorosa observadas en el servicio de Urgencias dos días antes de su hospitalización.

A pesar de llevar 1 mes de enfermedad severa, la paciente tiene un peso de 20 kilos que para su edad corresponde a un percentil entre el 3 y el 10, y una talla de 132 cms. que la coloca por encima del percentil 50, lo cual sugiere un buen estado de nutrición previo a la enfermedad. Al examen físico de ingreso se encontró una niña de raza negra, enflaquecida irritable y tóxica. Existía disparidad entre la temperatura (38.5°C) y el pulso (120xm) y se observó ictericia moderada de conjuntivas. Había dolor difuso a la palpación del abdomen, peristaltismo aumentado y hepatomegalia dolorosa.

La evolución dentro del hospital fue muy rápida con pérdida abundante de sangre por vía gastrointestinal.

Decíamos atrás que el cuadro clínico de esta niña presenta un curso bifásico con una segunda fase de marcado compromiso hepático y gastrointestinal. El cuadro hepático está caracterizado por hepatomegalia dolorosa con hiperbilirrubinemia directa del 12.6 mgrs., para una bilirrubina total de 17.6 mgrs., lo cual indica una conjugación aceptable. No creo que el aumento de la bilirrubina circulante se pueda explicar por hemólisis ya que la hemoglobina es de 10.2 grs.

En el coprológico se encontró *E. histolítica* con trofozoitos no hematófagos. Las seroaglutinaciones para antígeno 0 de salmonella tífica fueron de 1/160 y el hemocultivo fue positivo para una enterobacteria atípica.

Antes de seguir adelante me gustaría oír los comentario del doctor Erazo sobre la radiografía del tórax.

Dr. Servio T. Erazo

En la radiografía de tórax tomada en Urgencias vemos el corazón de tamaño normal. El tórax es estrecho con tejidos blandos muy delgados debido a desnutrición y el abdomen es voluminoso y denso. Hay ligera infiltración parahiliar bilateral. Los ángulos hepático y esplénico del colon están descendidos por hepatomegalia y esplenomegalia respectivamente. El espacio entre la cámara área gástrica y el diafragma está aumentado y esto puede deberse a la presencia de líquido en el abdomen, o entre la base pulmonar y el hemidiafragma, o a esplenomegalia. Hay otra radiografía de tórax tomada 3 días después similar a la primera. En resumen, se trata de una paciente enflaquecida con infiltración pulmonar bilateral, hepatomegalia, ligera esplenomegalia y sospecha de ascitis.

Dr. Alberto Pradilla

Desde el punto de vista epidemiológico, por el tipo de agua que usa esta familia, se puede pensar en entidades que se adquieren por ingestión de bacterias o parásitos. Por estar expuestas a excretas de ratas y de otros animales, el baño con estas aguas también permite el acceso de infecciones por vía cutánea. Quiero recordar un estudio de pozos artesianos hecho en la zona de Cali donde se encontró que un alto porcentaje de ellos, contiene agua no bio-potable con recuentos de Coli bastante elevados.

La presencia de títulos de 1/160 de antígeno o de salmonella tífica podría ser diagnóstica. Sin embargo, en encuestas realizadas en esta área se han observado niveles de antígeno o de esta magnitud en individuos sanos y asintomáticos.

El cuadro hemático muestra una desviación franca a la izquierda con un recuento total de leucocitos de 6.600, 3 metamielocitos y 33 cayados. También encontramos poiquilocitosis y anisocitosis que indican regeneración medular provocada ya por la pérdida de sangre que tuvo esta paciente o por hemólisis, explicando esta última la ictericia.

Hay dos entidades que explicarían el cuadro de esta paciente: una de ellas es la fiebre tifoidea, y la otra, la leptospirosis. Si es una fiebre tifoidea se podría explicar la evolución clínica así: iniciación de la enfermedad seguida de la administración de Kanamicina, que aunque no es el antibiótico de elección sí puede producir alguna respuesta, suspensión del antibiótico con agravamiento de los síntomas, bacteremia clara, siembra hepática y posiblemente la terminación en coma hepático.

La leptospirosis tiene un curso clínico bifásico con un período inicial de bacteremia en el cual la sintomatología es un poco vaga con síntomas generales seguido de un período asintomático que puede ser de 24 horas a varios días, apareciendo posteriormente el cuadro florido de la enfermedad de Weil. En la leptospirosis la bilirrubina aumenta a expensas de la directa y generalmente hay leucocitosis con desviación a la izquierda.

Una tercera posibilidad, ante la presencia de *E. histolítica* en materia fecal, podría ser la de una amebiasis pero no explica la sintomatología de esta paciente.

En resumen mi primer diagnóstico sería una leptospirosis y como segunda posibilidad una fiebre tifoidea.

Dr. Fernando Tuffi García

El doctor Pradilla ha terminado su presentación planteando los diagnósticos de leptospirosis y fiebre tifoidea en base a los antecedentes epidemiológicos y al curso clínico. Dr. Pradilla, quisiera usted hacer un poco más de énfasis sobre la relación entre la fiebre tifoidea y el compromiso hepático de esta paciente?

Dr. Alberto Pradilla

El compromiso hepático en la fiebre tifoidea es bastante discutido. Existe o no una hepatitis tifoidea? Se habla de la formación de microabscesos en la fase inicial de una siembra hepática por salmonella que puede diseminarse a todo el parénquima hepático produciendo finalmente una destrucción masiva del hígado que, si es este el caso de una fiebre tifoidea explicaría la muerte de la paciente.

Dr. Tuffi García

Como el diagnóstico de impresión en Urgencias fue el de una hepatitis viral, quiere usted comentar sobre la posible asociación de fiebre tifoidea y hepatitis viral en esta niña?

Dr. Alberto Pradilla

La evolución clínica sería tal vez lo único que estaría de acuerdo con una hepatitis viral si eliminamos la primera semana. Una vez que pasó el período asintomático tuvo aproximadamente 10 días de una enfermedad febril con dolor abdominal, vómito, ictericia y manifestaciones claramente hepáticas al final de este período. Por la historia de enteritis y de hemorragia gastrointestinal severa en un tiempo tan corto, se trataría de una hepatitis fulminante con destrucción hepática y problemas de coagulación que no creo encuadren muy bien en esta paciente. Yo no plantearía una doble entidad en este momento, aunque no la puedo descartar completamente.

Dr. Fernando Tuffi García

El clínico debe estar alerta para sospechar la asociación de estas dos entidades cuando existe el antecedente epidemiológico que presente este caso, como es el hecho de que toma agua impotable de un pozo, fuente de contagio tanto para el virus como para la salmonella. Lo que ocurre en la práctica médica es que este doble diagnóstico no se hace porque mientras la salmonella se puede demostrar en cultivos de sangre, orina y heces o sospecharse por seroaglutinaciones, no puede hacerse lo mismo con los virus de la hepatitis en laboratorios corrientes. Vale la pena preguntarse cuantos pacientes con fiebre tifoidea e ictericia no pueden tener una hepatitis viral concomitante? Al revisar la literatura médica se encuentra que la asociación entre las dos enfermedades

des era muy frecuente entre los soldados de la 1a. y 2a. guerras mundiales. Esta misma asociación se encontró en algunos detenidos en presidios a los cuales se les producía una fiebre tifoidea experimental^{1,2}. En los casos que nosotros hemos visto en nuestro Servicio en los últimos 7 años, de fiebre tifoidea comprobada por hemocultivo con ictericia, la Bilirrubinemia varía entre 3 y 5 mgrs. y nunca ha llegado a niveles de 12 mgrs. Esta paciente tiene 17.6 mgrs. El perfil bioquímico de estos pacientes es el de una colestasis intrahepática con elevación del colesterol, las fosfatasa alcalinas y la bilirrubina total y con transaminasas dentro de límites normales. De modo que bioquímicamente las lesiones hepáticas de la fiebre tifoidea implican colestasis del tipo producido por las clorpromazinas y las tiazidas. También hemos hecho biopsia de hígado a estos pacientes con el fin de demostrar la salmonella en el hígado. La biopsia se ha dividido en dos: una mitad para cultivo y la otra mitad para patología. En bacteriología no ha sido posible aislar la salmonella e histológicamente las lesiones hepáticas en estos pacientes vivos corresponden a una hepatitis reactiva inespecífica. Los artículos ya mencionados de la primera y segunda guerra mundiales dicen que las lesiones dependen del tipo de salmonella: algunas producen necrosis, otras microabscesos, otras colangitis. En esta paciente se aisló una enterobacteria gramnegativa. Me pregunto si esta bacteria puede corresponder a la salmonella tifoosa y que esta enferma tenga la persistencia de las dos enfermedades, o sea, una fiebre tifoidea y una hepatitis viral, si tenemos en cuenta el antecedente epidemiológico del agua en malas condiciones. Sin embargo, hay otra entidad que juega un inmenso papel en esta paciente y es la enfermedad de Weil o leptospirosis. La enfermedad cursa con meningitis, cefalea, hemorragias, ictericia y un leucograma que podría encuadrar en el de esta paciente. Creo que clínicamente uno no puede ir más allá mientras no se demuestra la leptospira con las técnicas especiales.

Si creemos que la niña tenía una enfermedad bacteriana, cuáles bacterias pueden producir septicemia con compromiso del estado general y hemólisis?

Dr. Francisco Falabella

Con los datos consignados en la historia no se puede concluir que esta paciente presentó un cuadro hemolítico. La bilirrubinemia está elevada más que todo a expensas de la directa y faltan algunos elementos básicos para hacer diagnósticos de hemólisis, como es un recuento de reticulocitos. Ni aún en el extendido de sangre periférica se describieron cambios característicos de hemólisis como policromasia, lo cual no es otra cosa que la representación de los reticulocitos en extendidos de sangre teñidos con Wright. En ocasiones no hay reticulocitosis, al menos significativa, en hemólisis franca cuando se acompaña de falla medular ya que ambas se pueden presentar simultáneamente.

La concentración de hemoglobina corpuscular media es de 30%. No se describen en el extendido periférico hipocromía ni microcitosis. No se trata por lo tanto de anemia ferropriva. Estamos frente a una anemia normocítica normocrómica acompañante del cuadro general de esta paciente.

En cuanto a gérmenes que son capaces de producir hemólisis hay un sinnúmero de ellos, posiblemente no aplicables a este caso. Debemos tener en cuenta que quizá se ha inculcado mucho a las infecciones como productoras de hemólisis. Se ha generalizado demasiado en este respecto. Recordemos que las infecciones pueden producir anemia por otros mecanismos especialmente relacionados con depresión medular o bloqueo en la absorción de hierro.

En general, las infecciones crónicas casi nunca producen hemólisis y si ésta existe es muy leve y difícil de comprobar por los métodos corrientes. Habría que recurrir al uso de isótopos. Un medio sencillo para detectar hemólisis intravascular es la determinación de la hemoglobina plasmática o libre.

Entre los gérmenes que producen hemólisis se encuentran: el clostridium welchii, y es una anemia aguda y severa por efecto directo del germen dentro del glóbulo rojo con alteración primaria de su metabolismo; la bartonelosis con mecanismo semejante; las infecciones por estreptococo hemolítico, meningitis por hemofilus influenza y sepsis generalizada por estafilococo aureus. También el E. Coli, el vibrio comma y en ocasiones, pero rara vez, la fiebre tifoidea y otras salmonellosis. Otros cuadros infecciosos especialmente en niños como la endocarditis debida a estreptococo piógeno no hemolítico, enterococos anaeróbicos y finalmente la sepsis generalizada por neumococo y algunos casos de tuberculosis miliar o esplénica^{3,4,5}.

Dr. Tuffi García

Posiblemente debido al corto tiempo que permaneció la paciente en el hospital no se midieron las transaminasas, prueba básica en el diagnóstico de la hepatitis viral. Me queda la inquietud de si es este un caso de paludismo.

Dr. Alberto Pradilla

Aunque en Rayos X aparece un aumento del bazo, la ausencia de hemólisis en un paciente que ha evolucionado durante un mes no encuadra en el paludismo y un paludismo sin hemólisis no explicaría la cantidad de bilirrubina que tiene este paciente.

Dr. Julio César Reina

Yo no creo que este sea un caso de leptospirosis. Aunque la niña tiene 33 cayados en su leucograma le falta la leucocitosis. No creo tampoco, que un paciente con hepatitis pueda evolucionar sin ictericia por unos días y luego hacer una hepatitis icterica. Esta niña puede tener una fiebre tifoidea con una colangitis y como segunda posibilidad una sepsis asociada, por los datos de plaquetas ligeramente disminuidas y un hemocultivo positivo para una bacteria gram negativa. Hay alguien en la sala que nos puede aclarar el uso de kanamicina en la fiebre tifoidea?

Dr. Gildardo Agudelo

Se puede considerar que la Kanamicina obra sobre las salmonellas en general y sobre la salmonella tifoosa, pero no es de ninguna manera el antibiótico de elección. En la fiebre tifoidea los antibióticos que se usan generalmente son el cloranfenicol y en su orden decreciente la ampicilina, los colistinéticos y por último una miscelánea de antibióticos cuyo efecto es moderado. En lo que respecta al caso que nos ocupa, estoy de acuerdo en que esta paciente tiene un cuadro bifásico y tiene una lesión que compromete su integridad hepática. Creo que la niña tuvo una infección posiblemente por salmonella tífica que se ha generalizado y ha producido una colangitis. Estoy de acuerdo con el Dr. Tuffi García en que la fiebre tifoidea usualmente no produce un compromiso hepático tan intenso que explique una bilirrubinemia tan alta. No creo que el cuadro clínico corres-

ponda a la historia natural de la hepatitis viral y en cuanto a la leptospirosis con casi un mes de evolución deberíamos tener una marcada leucocitosis acompañada de compromiso renal y meningeo.

DISCUSION PATOLOGICA

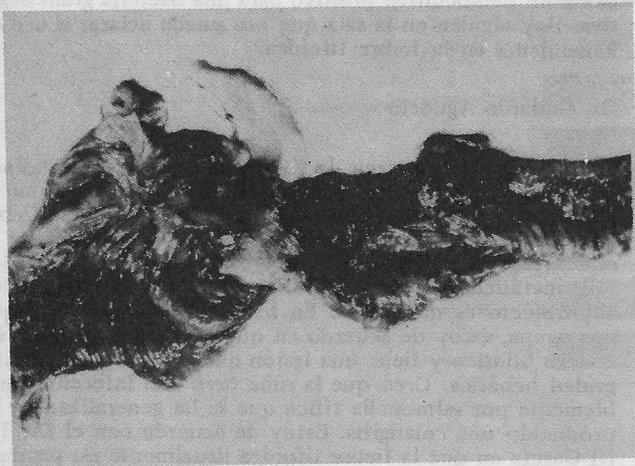
Dr. Edgar Duque

El cadáver de esta niña pesaba 20 kgrs., tenía una talla de 1,32 mts. y mostraba signos exteriores de desnutrición. Su piel y conjuntivas eran intensamente ictericas, el abdomen ligeramente globuloso, había hematomas en los sitios de venopunción y en el momento del examen se notaba salida de sangre por el recto.



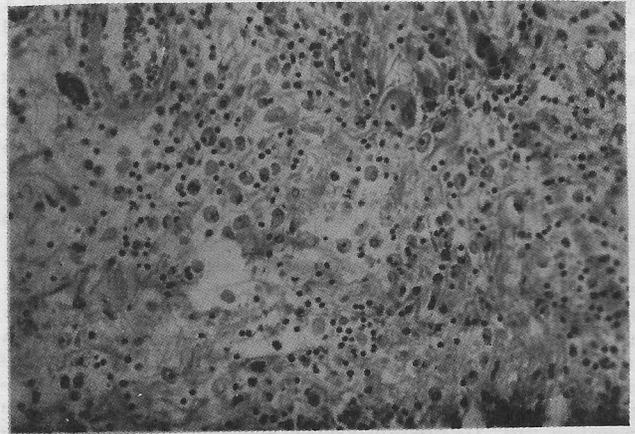
Gráfica 1. Ileon con ulceración de las placas de Peyer.

El examen interior no reveló alteraciones en las cavidades pleurales ni pericárdica. El corazón era normal y los pulmones presentaban atelectasia en lóbulos inferiores. La cavidad abdominal contenía 200 cc. de un líquido amarillo claro y en sus órganos se encontraban las alteraciones más importantes. La parte terminal del ileon y el colon contenían sangre coagulada. Los últimos 50 cms. del ileon presentaban numerosas ulceraciones longitudinales localizadas en los si-



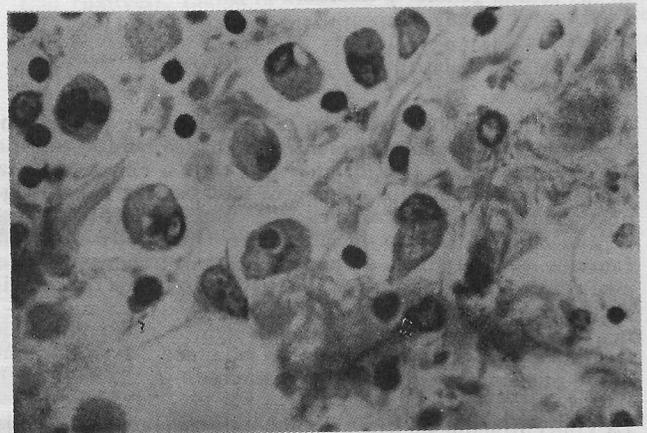
Gráfica 2. Ulceraciones del ileon terminal con hemorragia reciente.

tios anatómicos correspondientes a las placas de Peyer, la mayoría recubiertas por fibrina y pus y 2 con signos claros de sangrado reciente. (Gráfica 1 - 2). Histológicamente hay ulceración de la mucosa y submucosa con un infiltrado inflamatorio primordialmente mononuclear (Gráfica 3) y con



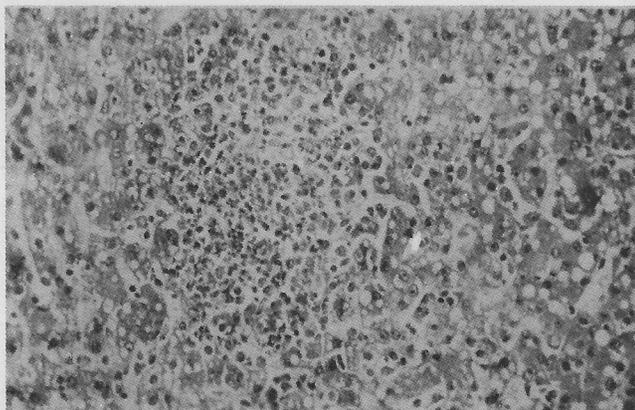
Gráfica 3. Infiltrado inflamatorio de las úlceras ileales. Obsérvese el predominio de macrófagos (células grandes, claras) y mononucleares (células pequeñas, oscuras).

numerosos macrófagos con fagocitosis de eritrocitos (Gráfica 4). En el colon se observaban tricocéfalos en el ciego, un pólipo pediculado de 0.8 mms. de diámetro en sigmoide cuyo estudio histológico reveló glándulas dilatadas, quísticas, en medio de un estroma inflamado y con ulceración del epitelio de superficie que corresponde a un pólipo juvenil o de retención y en la mucosa de sigmoide numerosas



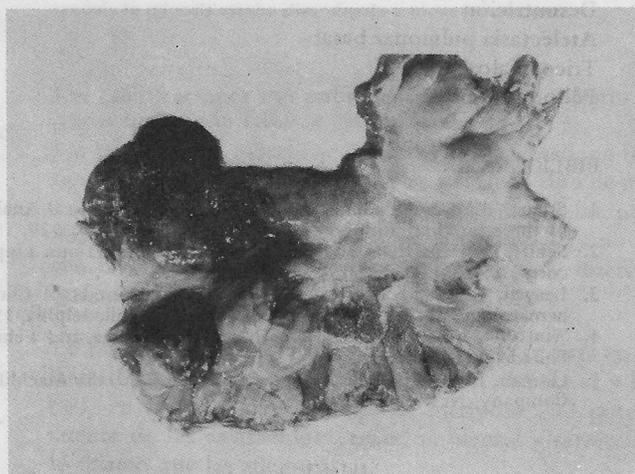
Gráfica 4. Macrófago fagocitando un eritrocito (centro).

úlceras superficiales, pequeñas, de escasos milímetros, que histológicamente son similares a las del ileon. El hígado estaba ligeramente aumentado de tamaño, pasaba 4 cts. la reja costal derecha y era ligeramente amarillento en la superficie exterior y al corte. Microscópicamente hay esteatosis difusa moderada y focos inflamatorios mononucleares con eritrofagocitosis, de localización irregular, algunos en los espacios porta constituyendo evidencia clara de colangitis intraparenquimatosa. (Gráfica 5 y 6). El bazo estaba aumentado de tamaño, pesaba 158 grs. mostraba congestión en su



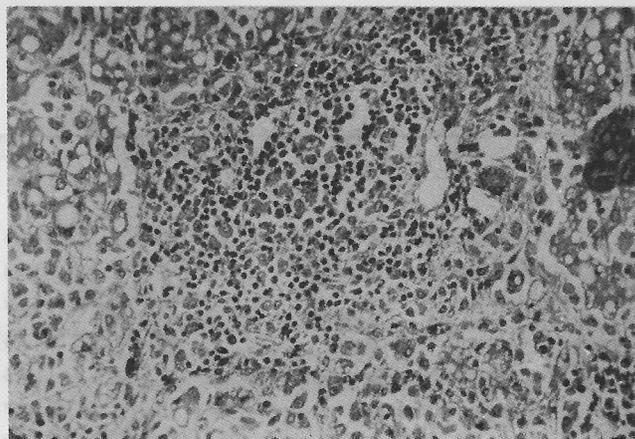
Gráfica 5. Infiltrado inflamatorio intralobulillar y esteatosis hepática.

superficie de corte y al estudio histológico necrosis e inflamación mono y polinuclear con numerosos macrófagos englobando eritrocitos. Los ganglios mesentéricos, especialmente derechos, estaban aumentados considerablemente de tamaño y su cuadro histológico es similar al del bazo. (Gráfica 7).



Gráfica 7. Ganglios mesentericos aumentados de tamaño y congestivos.

Los hallazgos anteriores son clásicos de una fiebre tifoidea, sin embargo, en este caso existió un hecho importante, su severa ictericia con un predominio claro de la bilirrubina directa sin que existiera otra alteración patológica que la explicara a excepción del compromiso moderado del hígado por la tifoidea. La literatura reciente es muy pobre en el estudio de este aspecto de la enfermedad y existe discrepancia de datos entre los autores en el porcentaje de ictericia desde el punto de vista clínico y no se conoce si existe una relación directa entre la severidad de la lesión hepática, la presencia o no de colangitis y la ictericia. Las anteriores anotaciones me llevaron a estudiar los casos de autopsias del Departamento de Patología de la Universidad del Valle de 1953 a 1972 con los siguientes resultados: se encontraron



Gráfica 6. Compromiso inflamatorio de los espacios porta.

un total de 58 casos cuya distribución por sexo y edad aparecen en el cuadro No.1. No hay diferencia en cuanto a sexo y la edad oscila de 3 a 80 años con una concentración mayor de los 5 a los 24. Las complicaciones más sobresalientes en estos casos fueron Cuadro No.2): Perforación en el 53.4% miocarditis en el 13.7%, enterorragia en el 10.3%, fístula enterocutánea 3.4%, septicemia (otros gérmenes) 3.4%, meningitis purulenta y difteria: 1.7%. Las seroaglutinaciones cuadro No.3) fueron positivas en 43 de los 45 casos donde se practicaron; la mayor parte con títulos por encima de 1/160 para el antígeno "0". De los 58 casos, 7 presentaron ictericia clínica lo que corresponde al 12%, sólo 2 de ellos tenían estudio de bilirrubina que muestra una ictericia mixta con predominio de directa.

CUADRO No.1

FIEBRE TIFOIDEA

REVISION DE AUTOPSIAS 1953 - 1972

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD

	H	M	TOTAL
0 - 4	3	2	5
4 -14	7	10	17
15 -24	12	7	19
25 -34	1	4	5
35 -44	3	3	6
45 -54	2	1	3
55 -64	1	1	2
65 -	1	-	1
TOTALES	30	28	58

CUADRO No.2

COMPLICACIONES (58 CASOS)

	No. de Casos	%
Perforación (operados 16)	31	53.4
Enterorragia masiva	6	10.3
Miocarditis	8	13.7
Fístula entero-cutánea	2	3.4
Septicemia (otros gérmenes)	2	3.4
Meningitis purulenta	1	1.7
Difteria	1	1.7

CUADRO No.4

LESIONES HEPATICAS (56 CASOS)

	No. de Casos	%	Ict. Clí- nica
Mínima: con colangitis	6	10.7	1
sin colangitis	21	37.5	2
Moderadas: con colangitis	9	16.0	
sin colangitis	7	12.5	1
Severas: con colangitis	3	5.3	2
sin colangitis	2	3.8	1
Normal	8	14.2	14.2

CUADRO No.3

SEROAGLUTINACIONES (58 CASOS)

(ANTIGENO 0)

SEROAGLUTINACIONES (58 CASOS)			
(ANTIGENO 0)			
No. practicadas:	13		
Negativas:	2		
Positivas:	43	1/40:	4
		1/80:	7
		1/160:	8
		1/320:	19
		1/1280:	1

La revisión de las placas de hígado de 56 casos (Cuadro 4) reveló que 85.8% tenían compromiso por la enfermedad, la mayor parte mínimo con o sin signos de colangitis y que no existe una relación directa entre la severidad y la presencia o no de la colangitis y la ictericia clínica.

DIAGNOSTICO FINAL:

Fiebre tifoidea
Desnutrición
Atelectasia pulmonar basal
Tricocefalosis
Pólipo juvenil de sigmoide

BIBLIOGRAFIA

1. Stuart, B.M. and Pullen, R.L.: Typhoid fever: clinical Analysis of three hundred and sixty cases. Arch. Int. Med. 78: 629, 1946.
2. Schiff, L.: Hepatitis Associated with systemic infections. Lippincott, J.B. Co. Philadelphia, 1965, 2a. ed.
3. Leavell, B.S. and Tharup, O.A. Jr.: Fundamentals of Clinical hematology, 3a. ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1957.
4. Wintrobe, M.M.: Clinical Hematology, 6a. ed, Lea and Febiger, Philadelphia, 1967.
5. Linman, J.W.: Principles of Hematology, 1a. ed, the MacMillan Company, New York, 1966.