

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA BARTONELLOSIS HUMANA*

POR VÍCTOR ALZAMORA CASTRO

Hace ya unos años D. Mackehenie y sus colaboradores, en diversas publicaciones (1-8), fundándose en el parecido morfológico que existe entre Bartonellas y Rickettsias y en las semejantes reacciones que suscitan concluyó que las dolencias por estos gérmenes producidas eran similares, no iguales.

Tal parentesco establecido al amparo de la Patología General fué incomprendido, reputado de teórico o negado especialmente por aquellos que solo apreciaban el cuadro clínico tan característico de la enfermedad de Carrión muy diferente del de los Tifos.

En una publicación anterior (9) afirmamos que la *Bartonella bacilliformis* es un germen **rickettsioide** endoteliotropo, en menor grado que las Rickettsias adaptado a un medio endocelular y que entre los microvirus y los mencionados gérmenes habían apreciables semejanzas en su comportamiento biológico no obstante diferenciarse sensiblemente en varios aspectos, muy especialmente en el hecho de estar desigualmente adaptados a un medio endocelular, lugar éste en donde dichos microorganismos se multiplican exclusivamente o electivamente según la especie.

En un libro contemporáneo a nuestro mencionado trabajo "Virus and Rickettsial Diseases" (10) hemos podido leer los conceptos que transcribimos: "Morfológicamente las Rickettsias son organismos pequeños, pleomorfos, semejantes a las

* Agradecemos al Sr. Augusto Espinoza, del Laboratorio de Técnica Policial, las microfotografías que ilustran este trabajo.

bacterias que puede considerarse que ocupan una posición intermedia entre el heterogéneo grupo de los denominados microvirus y las típicas bacterias". "Diferéncianse de las bacterias, en que solo son capaces de multiplicarse en el interior de células vivas y en este sentido parecen estar relacionadas con los virus filtrables". (Pág. 817). "Vale la pena señalar que hay otras enfermedades que parecen estar estrechamente emparentadas con las rickettsiosis pero que es costumbre excluirlas de este grupo". "La Tularemia y la Fiebre de la Oroya son dos enfermedades propagadas por artrópodos, causadas por parásitos intracelulares que son morfológicamente similares a las Rickettsias". "Empero los organismos causales de estas dos enfermedades no son parásitos intracelulares obligados y los dos han sido cultivados en medios bacteriológicos". "Estas son las principales razones para excluirlas del grupo de las Rickettsias y es quizás un error no incorporarlos, particularmente si se acepta que los agentes de la **Q-fever** australiana y los de la **Nine Mile fever** de Montana son miembros válidos de este grupo". (pág. 819). Pinkerton (10). Las Rickettsias que originan esta última enfermedad se distinguen en los cultivos de tejidos por el aspecto de la infección celular y por multiplicarse tan bien intra como extracelularmente.

Hay entre los microvirus muchos que mediante el uso de técnicas especiales son visibles, a diferencia de otros cuyo tamaño se calcula ser solo algo mayor que el de las más voluminosas moléculas proteicas conocidas, esta exigüidad unida a otros rudimentos, explica las diversas interpretaciones biológicas y aún puramente físico-químicas de que han sido objeto. Mac Fariane y Salaman han podido demostrar que el virus de la vacuna posee un pobre sistema de fermentos de tal manera que sería el metabolismo activo de la célula receptiva la que supliría las deficiencias de estos organismos. **Los microvirus para multiplicarse necesitan estar en el seno de una sustancia viva**, tal explica la enorme simplicidad original de algunos, diferente de la creciente complejidad estructural, generalmente **pari-passu** con el tamaño, que requieren aquellos microbios cuyo ambiente es más simple y menos orgánico. Parece pues que muchos microvirus cuando se encuentran aislados solo viven potencialmente y requieren para desarrollar sus

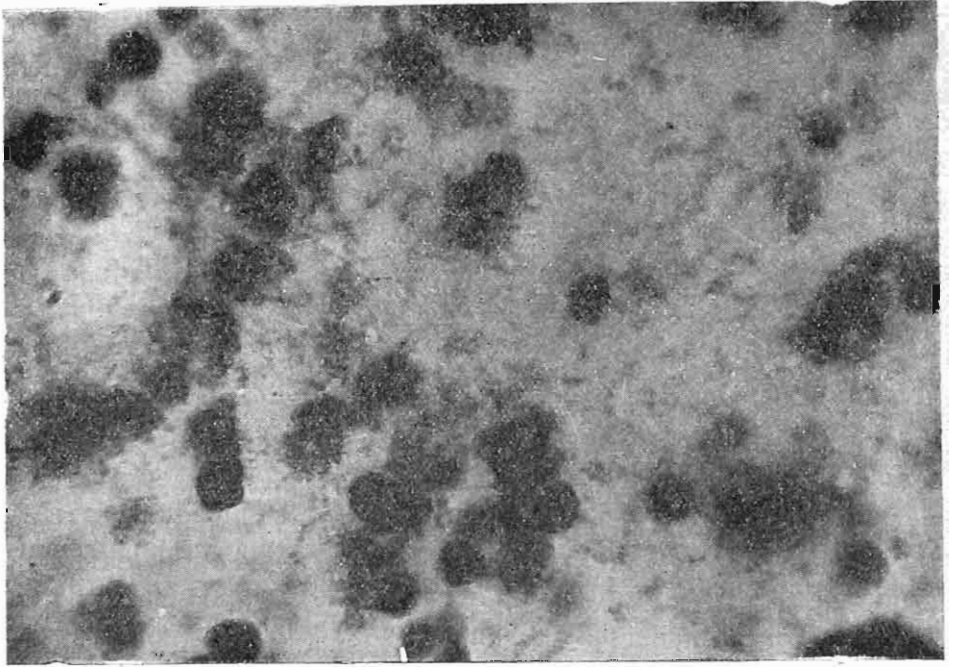
propiedades vitales un medio endocelular apropiado y vivo, capaz de **completar** su rudimentaria estructura. Así se explica que no siempre el tamaño sea un índice de la posible complejidad fisiológica que pueden adquirir en un medio endocelular y permite comprender la elección específica de determinados sistemas celulares, el obligado parasitismo, la no viabilidad en los medios bacteriológicos, etc. (*)

Las Rickettsias, organismos algo mayores que el virus de la psitacosis, están muy adaptados a un medio endocelular, pero como H. Zinsser y Schoembach (11) han demostrado, poseen ya un sistema metabolizador propio que les permite multiplicarse en células que han cesado de ser metabólicamente activas, son pues microbios más complejos que los inframicrobios y utilizan el medio endocelular **más como substancia que como mecanismo vivo**. Se han agrupado también entre las Rickettsias a organismos que se pueden revelar fácilmente por los colorantes, que son más o menos viables en los medios bacteriológicos, que en los insectos vectores no son parásitos endocelulares y que en los cultivos de tejidos se multiplican intra y extracelularmente. Estas Rickettsias, **que ya tienen las propiedades biológicas de las Bartonellas**, han adquirido un grado mayor de independencia, son seres más libres de las células y en este sentido próximas a las bacterias comunes. A lo anterior se añade que tanto las Rickettsias como las Bartonellas, con ligeras variantes, tienen un mismo **habitat** en el organismo humano que infestan; la patología de la Enfermedad de Carrión y la de los Tifos está estrechamente vinculada al sistema vascular. No obstante estas notables semejanzas, el cuadro clínico de la Bartonellosis es por sí solo bastante para individualizar a la Enfermedad de Carrión y es un distintivo de las infecciones agudas la enorme pululación sanguínea de los gérmenes, la gran penetración del sistema celular que realizan los mismos y el peculiar síndrome hemático. Las verrugas y los exantemas solo tienen de común un significado inmunológico parecido.

(*) Esta manera de enfocar el problema de los microvirus ha sido un asunto ya debatido en el campo de la filosofía biológica, la existencia de **partículas vivientes no celulares** en el seno de seres pluricelulares es un hecho teóricamente aceptable. P. Leroy "La Theorie Cellulaire". Arch. de Phil. Vol. 1. Bauchesne Ed. Paris. 1928.

El cultivo de la *Bartonella bacilliformis* en los medios bacteriológicos corrientes, es defectuoso y es por esto, principalmente, que no es fácil el diagnóstico de ciertas formas de la Enfermedad de Carrión, tal es también la causa por la que se han intentado sin éxito las indagaciones de que son susceptibles enfermedades cuyos agentes son más viables. Fué merced a los trabajos de T. Battistini principalmente (12) que se conocieron las características bacteriológicas de la *Bartonella*, y fueron las investigaciones de este mismo autor y de H. Noguchi (13) las que proporcionaron un medio de cultivo que ha facilitado y hecho posible la mayoría de los trabajos experimentales que se han realizado en el campo de la Bartonellosis humana. En la actualidad también contamos con los preconizados por J. Jiménez (14) y Q. Geiman (15).

H. Pinkerton y D. Weinman (16) en los cultivos de tejidos contaminados con *Bartonella bacilliformis* observaron que este organismo crecía libremente, pero siempre abundantemente en el interior de las células, apreciaron que su conducta era similar a la del Bacilo tularensis y que difería de las *Rickettsias*, gérmenes a los que se parecía mucho, en que éstas solo se multiplicaban intracelularmente. Recalaron el pleomorfismo de la *Bartonella*, su indiferencia por los hematíes y la ausencia de parásitos en el interior de los leucocitos. J. Jiménez (17) en los embriones de pollo ha demostrado por su parte el abundante crecimiento de que es capaz la *Bartonella* en los ambientes no-celulares. Hemos podido verificar que en un medio constituido por plasma de cuy, extracto de bazo de este mismo animal y líquido de Tyrode (de pH. 7,2) a 32°C. el crecimiento de las células de los tejidos es tan reducido como abundante el de las Bartonellas. Microfotografía N° 1. A los tres días son ya visibles numerosas y diminutas colonias de 20 y más micras de diámetro que posteriormente duplican y triplican su tamaño, es muy característica la agrupación de los gérmenes en masas compactas y la presencia de las múltiples y variadas formas que se han descrito al lado de libres y grandes elementos "en cadeneta", análogos a los que se observan en los glóbulos rojos en la sangre circulante en los casos de infecciones graves. Por sus particularidades biológicas la *Bartonella bacilliformis* es un organismo que ocupa una posición intermedia entre las típicas *Rickettsias* y las



MICROFOTOGRAFIA N° 1

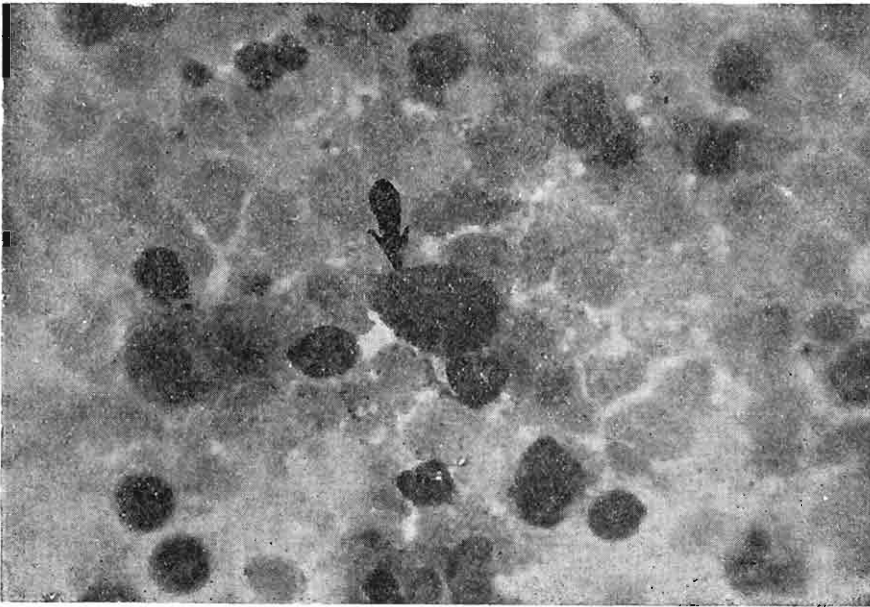
A los tres días se puede notar el abundante crecimiento de las Bartonellas en compactas microcolonias.

Bacterias, de ello es prueba su abundante desarrollo en ciertos medios artificiales o naturales y la electiva multiplicación que, tanto experimentalmente como cuando infesta el organismo humano, se observa en el interior de ciertas células de origen mesenquimal.

La forma clínica de la Enfermedad de Carrión que reviste mayor gravedad es la que ha sido llamada Fiebre grave de Carrión por E. Odriozola (18), Anemia grave por J. Arce (19) y Fiebre verrucosa aguda o Infección verrucosa aguda anemizante por M. González Olaechea (20 - 21), designación esta última que en nuestro parecer es la más propia ya que clínicamente esta Bartonellosis aguda, y generalmente grave, se caracteriza por un estado febril, tóxico o infeccioso, hematológicamente por una anemia progresiva, muy bien estudiada por A. Hurtado, J. Pons y C. Merino (22), y por aquello que es decisivo para el diagnóstico : la presencia de la Bartonella bacilliformis en los hematíes circulantes, los parásitos

son visibles por el meró examen directo de la sangre y con las coloraciones corrientes, por este hecho y por constituir la Bartonellosis aguda un estado de la evolución del mal. P. Weiss (22 - 25) denominó a tal forma de la dolencia "fase hemática". Histobacteriológicamente lo más conspicuo es la **presencia del agente causal en las células endoteliales**, innumerables Bartonellas habitan en dichos elementos y ocupan parcial o totalmente el citoplasma, el creciente contenido rechaza al núcleo que al fin termina por ser poco o nada aparente, la célula aumenta de volumen y tiende a devenir fusiforme o esférica, Strong (26), Aldana (27), Herculles (28 - 29), etc. El conjunto microbiano se tiñe en azul por el colorante de Giemsa y no se requiere ajustada técnica para revelarlo. Microfografías Nos. 2 y 3.

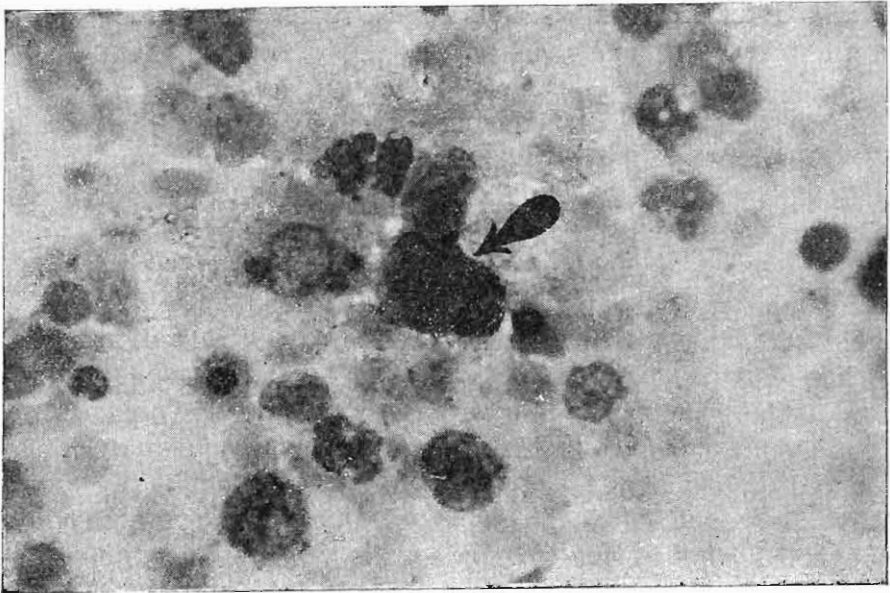
La Bartonella invade los endotelios del sistema capilar y vénulas del hígado, las células de los senos y vénulas del ba-



MICROFOTOGRAFIA No 2

Caso M. H.—Coloración May-Grünwald-Giemsa.

Esta Microfotografía constituye un esquema de las Bartonellosis agudas. En el centro se vé una célula endotelial del hígado cuyo citoplasma ha sido íntegramente ocupado por los gérmenes; en los vecinos hemáticos y en dos normoblastos hay numerosos parásitos.

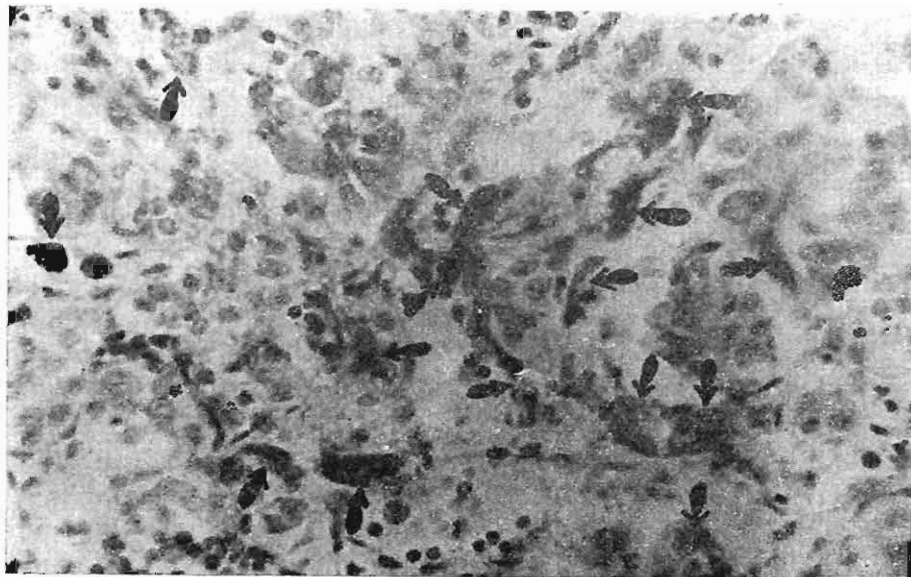


MICROFOTOGRAFIA Nº 3

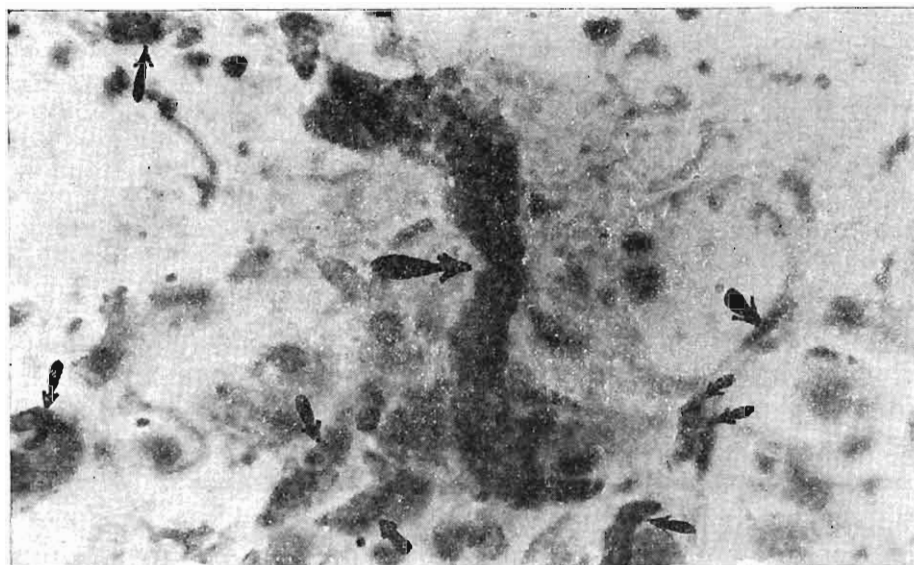
Caso P. E. Coloración May-Grünwald-Giemsa.

Corresponde como la anterior a un sujeto que falleció en plena Bartonellosis aguda, en una célula endotelial de ganglio linfático hay repartidas en el citoplasma numerosas y compactas colonias de Bartonellas, nótese los parásitos en los glóbulos rojos y normoblastos, en la microfotografía no se pueden apreciar algunos elementos jóvenes de la serie blanca.

zo, de los ganglios linfáticos y médula ósea, los capilares de la hipófisis, suprarrenales, riñones, corazón, estómago, intestino delgado y grueso, pulmones, piel, etc. En los casos más parasitados se realiza una verdadera **impregnación del sistema celular mencionado** como puede sospecharse por las microfotografías 4 y 5 que se adjuntan, es sin duda este extraordinario número de focos celulares lo que contribuye a mantener la abundante dispersión sanguínea de Bartonellas que admiramos en ciertas ocasiones. En las enfermedades producidas por gérmenes que exclusivamente viven en un medio endocelular la cuantía de la hemodifusión de los mismos guarda una relación muy estrecha con el número de **células-virus** existentes; en la Bartonellosis humana hay que considerar, además, la capacidad de multiplicación que posee el agente en los ambientes no celulares.



MICROFOTOGRAFIA N° 4



MICROFOTOGRAFIA N° 5

Caso M. H.—Coloración con Cresylechtviolett.

Estas microfotografías están destinadas a demostrar la gran colonización de los endotelios que realizan las Bartonellas en la forma aguda de la Enfermedad de Carrion. En la N° 4 se aprecia lo general del fenómeno y en la N° 5 la intensidad del mismo que ha determinado la completa oclusión de un capilar de la hipófisis. En los demás órganos el grado de parasitismo es completo.

Con toda verosimilitud la incubación de la Bartonellosis estriba en una progresiva colonización de las células receptoras mediante la colaboración de los humores circulantes labor que es limitada temprana o tardíamente según la inmunidad natural de los sujetos, la conducta tolerante de ciertos organismos, índice de una gran susceptibilidad, es lo que nos permite apreciar el gran poder de penetración de que está dotada la *Bartonella bacilliformis*.

En el transcurso de la infección aguda hay una progresiva disminución del número de los parásitos circulantes y simultáneamente los gérmenes van mostrando visibles alteraciones en su aspecto y afinidad por los colorantes, las Bartonellas, bacilares y abundantes al principio, al ir disminuyendo devienen cocoides, picnóticas y de contornos irregulares, tales formas han sido lógicamente consideradas como degenerativas por A. Barton (30) y otros investigadores. **Más o menos simultáneamente a este asequible acontecimiento hemático se realiza un fenómeno similar en el seno de los órganos.** A diferencia de aquellos sujetos que mueren cuando existen numerosas Bartonellas en la sangre circulante, en cuyos endotelios hay, regularmente, considerable número de gérmenes, los que fallecen en las últimas etapas de la hemodifusión los focos endocelulares son escasos y en muchas células solo se encuentra un discreto número de típicos parásitos al lado de un **pulvisculi** azurofilo forma en que se resuelve endocelularmente el virus.

El estudio microscópico afectuado en numerosos sujetos fallecidos en diversos momentos de la infección, así como también las biopsias, permiten asegurar que : **en el curso de la Anemia grave hay una reacción celular que limita la actividad del germen a la vez que los elementos capaces de albergarlo adquieren un estado de relativa inmunidad que si bien, como la experiencia lo demuestra, permite la supervivencia del virus tiende a impedir una recolonización y una pululación sanguínea comparables a la que se observa en la forma grave de la Enfermedad de Carrion.** En los sujetos que murieron cuando las Bartonellas no eran ya visibles al examen directo, siempre víctimas de una infección secundaria, el estudio histológico cuidadoso demostró que, no obstante su indudable existencia, los gérmenes no eran ya aparentes. En alguna oca-

sión hemos verificado que las Bartonellas persistían en la sangre cuando los endotelios estaban ya al parecer libres, tal indica que no siempre hay exacto sincronismo entre la conducta de las células y la de los humores, no sabemos cual es el papel real que éstos desempeñan en la inmunidad en este caso particular, pero ante la imposibilidad de concederles autonomía y **dado el tipo de infección que estudiamos, se puede creer que es la célula endotelial la crux interpretum de todo el mecanismo de defensa en la Bartonellosis humana.**

Es la infección verrucosa aguda anemizante la forma más severa de las Bartonellosis en la que el agente causal a la vez que abunda disperso en la sangre realiza una intensa colonización del sistema celular propicio. Esta infección transcurre **durante el tiempo que el organismo emplea en reducir el número de los parásitos desde un nivel, variable en cada caso particular, hasta su relativa inapariencia;** en un trabajo anterior anotamos que si la formación de **endotoxinas** es un fenómeno estrechamente vinculado a la destrucción de los gérmenes, y si en el curso de las Bartonellosis graves esta es evidente, tal probablemente es el mecanismo original que desencadena el cuadro clínico.

M. Kuczynski (31) había formulado tal hipótesis para los Tifos, opinión que hoy acepta Wolbach (10) quien escribe : "...no está demostrada la existencia de toxinas difusibles y es posible que sean causa de la fiebre las substancias producidas en las necrosis y las toxinas que originan los gérmenes al destruirse". (pág. 808).

La conclusión anterior que se desprende de la interpretación desapasionada de la histobacteriología encuentra un sólido apoyo en la observación clínica. En sujetos que hemos visto sufrir de Bartonellosis aguda sin complicaciones, muy regularmente con la aparente desaparición de los gérmenes se inició la convalecencia; en otras palabras, cuando la acción de la noxa se reduce principalmente merced a un trabajo celular, remiten los síntomas alarmantes, disminuye el cuadro tóxico, mejora el estado general y es en esos momentos que C. Monge y P. Weiss (32) señalaron la "**monocitosis que anuncia la remisión hemática**".

El período de restablecimiento, intercalar entre la infección aguda y el brote de las verrugas, se debe a la adquisición

temporal de un cierto estado inmunitario durante el cual entre la Bartonella y la célula endotelial se establece una simbiosis más o menos bien balanceada.

Las alteraciones de la química de la sangre, consecuencias del disturbio que produce la infección, son singularmente notables durante la Bartonellosis grave y se normalizan rápidamente cuando los parásitos no son ya directamente visibles, así lo demuestran los trabajos de A. Guzmán Barrón (33), J. Pons (34) y J. Pons y Urteaga (35). Creemos oportuno transcribir una conclusión del primero de los autores mencionados: "Hay hipocolesterinemia en la Enfermedad de Carrión cuando el parasitismo de los hematíes es intenso, para alcanzar gradualmente cifras normales al desaparecer los gérmenes (al examen directo)". "El estado infeccioso podemos por lo tanto considerarlo como factor primordial en la disminución de la colesiterina en la sangre". Esta substancia parece estar en relación más o menos estrecha con los procesos que acompañan a la inmunidad.

Por nuestra parte hemos podido comprobar que las más ostensibles lesiones histológicas se realizan también durante la fase aguda de la dolencia, entre ellas tiene especial interés una notable **degeneración fibrinoide** de las fibras conectivas, muy acentuada a nivel del **reticulum** de los corpúsculos de Malpighio en el bazo, sobre la que hemos insistido en otra oportunidad y que constituye un hallazgo anatómico muy singular, (*). El significado de tal tipo de degeneraciones no está debidamente esclarecido, algunos creen "que son debidas a la reacción del tejido vivo frente a substancias extrañas con el fin de aislarlas", quienes las consideran como "un fenómeno íntimamente ligado a procesos defensivos", a "reacciones entre antígeno y anticuerpo", etc., opiniones que parecen confirmarse en el caso particular que estudiamos.

La Bartonella bacilliformis es un organismo capaz de originar un profundo trastorno en el mesénquima y la alteración de su normal funcionamiento se manifiesta muy principalmente en el cuadro hemático. En el curso de la Infección ve-

(*) Puede leerse descripción de una alteración semejante en el trabajo de Alexander Symeonides "Die infektiöse sog. Reticuloendotheliose im Lichte des Gewebsallergielehre" publicado en Virchows Arch. N° -2296—pág. 497.

rrucosa aguda hay hiperplasia medular, se han descrito focos ectópicos de hematopoyesis, viva macrofagocitosis, especialmente en los ganglios linfáticos hemos podido verificar con frecuencia una activísima multiplicación celular y en ciertas ocasiones se pueden observar elementos atípicos y aún monstruosos semejantes a las células de Stenberg. No obstante la activa labor de los fagocitos es poco probable que sea esta la responsable de la anemia, hay enfermedades en que la eritrofagia es mayor y el cuadro hemático no es comparable. A diferencia de las verificaciones químicas que tienden a demostrar lo contrario, no hay prueba morfológica concluyente que atestigüe que el peculiar síndrome hematológico de esta **anemia infecciosa** sea debido a una destrucción de hematíes. En nuestro sentir entre los múltiples "síntomas celulares" que suscita la noxa está la macrofagocitosis. En los medios de cultivo artificiales, en los de tejidos y en la infección humana nada certifica que el glóbulo rojo sea indispensable para la multiplicación del germen, ni que aquél sea destruido directamente por éste.

Muchos investigadores Mackehenie, Weiss, Hurtado, etc. han pensado en la posible inhibición del sistema hematopoyético por las toxinas, hecho que no es excepcional en el curso de muy diversas infecciones, inclusive es posible que coexista un déficit de ciertos elementos circulantes con el sistema hematopoyético respectivo hiperplástico, "en estos casos parece existir un bloqueo o un defecto en la maduración". W. Boyd (36). Se observa con mucha regularidad que cuando las Bartonellas desaparecen de la sangre el cuadro hemático tiende a restituirse" **como si un freno se quitara a la hematopoyesis**" P. Weiss. Paralelamente con el grado de parasitismo, la anemia en las otras formas más benignas de la infección no llega a tan notables cifras.

Cuando termina la hemodifusión de los gérmenes y continúa o se agrava el cuadro infeccioso casi siempre hay otro agente patógeno responsable, aunque no son raras complicaciones como procesos bronco-pulmonares, tuberculosis, paludismo, etc. **la mayoría de las veces hemos podido aislar de la sangre o comprobado en los órganos lesiones imputables a una Salmonella**. Cuando la Bartonellosis fué la única causa de la muerte ésta tuvo lugar siempre "dentro" de la Anemia grave.

La Salmonellosis se inserta en cualquier momento de la Bartonellosis aguda, alguna vez la hemos visto aparecer en plena defervescencia hecho que simuló un retroceso, tal eventualidad es pues posible, más si se piensa que la infección secundaria también requiere un tiempo de incubación. En ocasiones simula ser la Salmonellosis, desde la iniciación de los síntomas, lo determinante del cuadro clínico, inclusive el síndrome hemático es atípico, la anemia no suele ser muy intensa, hay leucocitosis, a veces muy notable, muchos elementos presentan granulados tóxicos y los síntomas clínicos preponderantes son los de una grave gastro-enteritis aguda, casi siempre mortal. La naturaleza y extensión de las lesiones en los diversos órganos y la enorme abundancia de bacilos indicaron lo maligno del proceso.

Muy verosimilmente el germen causa de enfermedad concurrente preexiste en el organismo y hace su aparición cuando las defensas del sujeto decaen. El hombre sano es refractario a numerosos microbios cuya inocuidad es solo relativa. Staehelin (37) piensa que cuando las Salmonellas se presentan en el curso de diversas infecciones "quizás se trata de pacientes que albergaban bacilos paratíficos en sus órganos digestivos y que han perdido su capacidad de resistencia debido a una enfermedad intercalada".

M. Nicolle descubridor de los **germenes de salida** verificó el frecuente origen intestinal de los mismos (38). Lo que es más difícil de explicar es la muy constante aparición de una Salmonella. Hay zonas verrucosas en las que parecen ser muy frecuentes las gastro-enteritis.

Si el **exitus-letal** o cuando menos la agravación de las Bartonellosis graves se debe muy principalmente a una infección generalmente producida por una Salmonella, la vacunación correspondiente de los sujetos que se exponen en zonas verrucosas, tal como lo propuso R. Ribeyro, sería un proceder digno de llevarse a la práctica, en las dolencias engendradas por microvirus donde hay toda una gama de "**infecciones complejas**", Shope (39), tal sistema de prevención aunque poco efectivo ha sido utilizado.

No son raras las **formas benignas** de anemia infecciosa; en éstas el cuadro hemático no alcanza las alarmantes cifras que se observan en las graves, en la sangre hay escaso número de

gérmenes, generalmente de forma bacilar muy fina, y habitualmente no sobrevienen complicaciones.

Hay **formas febriles**, "poco anemizantes" como las llama M. González Olaechea (21), en ellas en ningún momento de la evolución se pueden delatar los parásitos por el examen directo y como es de suponer el hemocultivo en los medios bacteriológicos corrientes falla con frecuencia, clínicamente se caracteriza por una fiebre irregular que persiste un tiempo variable, en ocasiones meses, el cuadro infeccioso es **muy polimorfo** y simula las más diversas enfermedades, la anemia es discreta y aquí como en otras formas de la Enfermedad de Carrión es muy constante el **reumatismo verrucoso**, a veces penosísimo, que Kuczynski considera como un síntoma precoz debido a la destrucción de los gérmenes, es muy probable que otros se originen por fenómenos de proliferación celular sobre todo en relación con los vasos. En estos casos el diagnóstico se presume por exclusión y principalmente por la procedencia del enfermo, no obstante existen casos en que el mal se contrae en lugares totalmente imprevistos y entonces solo la aparición de las verrugas certifica el diagnóstico.

Hay **infecciones muy leves** durante las cuales los pacientes sufren indeterminados malestares, inapetencia, dolores reumatoides fugaces, discretas elevaciones de la temperatura, etc., y **existen casos en que el brote de verrugas constituye el primero y único síntoma de la Enfermedad de Carrión**. Por fin A. Hurtado (40) ha demostrado la existencia de sujetos portadores de Bartonellas que jamás habían padecido con síntoma alguno directamente imputable a dichos organismos.

En la Enfermedad de Carrión hay entre los extremos, Bartonellosis aguda y grave y los inaparentes, toda una gama de formas intermedias que no son otra cosa que expresión de las posibles modalidades de relación entre los miembros del Complejo xeno-parasitario. En las formas febriles hay sin duda discreta posibilidad de colonizar el sistema celular y las descargas de gérmenes en la sangre por lo reducidas solo permiten su demostración por medio del hemocultivo. En estas infecciones más benignas, a diferencia de lo que sucede en las graves donde la enfermedad se resuelve más o menos rápidamente, hay muchas veces una inercia en los procesos de defensa que determina largas y agotantes dolencias. Existen casos

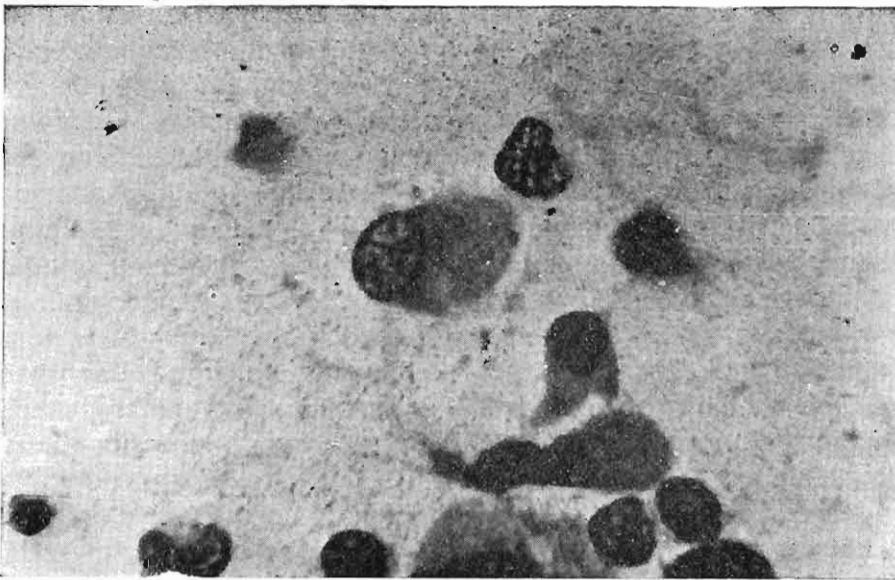
en los que primariamente o solo después de haber sufrido alguna de las formas de la enfermedad se establece una perfecta **cobiosis, durante la cual los reajustes entre el organismo y la noxa son silenciosos y se realizan en la salud.** En otras infecciones se suponen iguales convivencias "los gérmenes persisten en el huésped inmunizado dentro del sistema celular que les es propicio", Rivers (41).

El brote de las verrugas es muchas veces un estadio en la evolución de la Enfermedad de Carrión y en otras es el primer síntoma de la misma, tal es el diferente modo como los distintos sujetos llegan a adquirir un estado de inmunidad bastante perfecto.

Cuando los verrucomas aparecen en un convaleciente que ha sufrido con anterioridad la Bartonellosis aguda, esta manifestación segunda de la infección tiene el significado de una recaída, retroceso que se realiza en un sujeto que ha adquirido un definido estado de inmunidad a costas de una enfermedad generalmente grave. **En las Bartonellosis como sucede en otras infecciones la respuesta orgánica se modifica con el transcurso del tiempo de acuerdo con el grado de inmunidad alcanzado,** y han sido las dispares y frecuentemente alejadas manifestaciones causa de que la concepción unitaria de la enfermedad fuera discutida.

La Bartonellosis aguda y las Verrugas son dos manifestaciones de la Enfermedad de Carrión de significado inmunológico distinto y tienden a excluirse, debe ser excepcional que a un brote de verrugas suceda una Anemia grave o que estas dos formas coexistan. Nunca hemos visto el caso de que una vez superada la Bartonellosis aguda se repite; en los sujetos que la han padecido los **nuevos intentos de la noxa se limitan y suscitan una explosiva reacción celular, hiperérgica** — como la llama P. Weiss — **que se manifiesta por el típico granuloma que constituye el verrucoma, en el seno de cuyas células los gérmenes viven solo temporalmente.** La existencia de sujetos que presentan sucesivos brotes de verrugas separados por intervalos en los que gozan de perfecta salud aparente permite asegurar **que la desaparición de un brote de verrugas no entraña siempre una total destrucción de los gérmenes sino que indica la adquisición de un estado de convivencia menos sintomática más inocua y perfecta.**

En las verrugas recientes casi siempre hemos encontrado un gran número de células en cuyo citoplasma se ha podido demostrar la existencia de Bartonellas, en algunas se aprecian diminutas colonias repartidas en el citoplasma, en otros elementos, no rara vez binucleados, el número de parásitos es enorme y muy semejante el conjunto al que hemos descrito en las formas agudas, pero aquí casi siempre la agrupación microbiana se tiñe en rojo vivo con el colorante de Giemsa, muchas Bartonellas son bacilares y otras granulares tal como han sido descritas por D. Mackehenie, P. Weiss, Muñiz de Cunha, Aldana, etc. hay por fin células en cuyo citoplasma solo se aprecia una masa rojiza, casi amorfa, en la que no pueden individualizarse los elementos que la constituyen y recuerdan a las inclusiones endocelulares que se describen en algunas enfermedades producidas por inframicrobios. (Ver microfotografía N° 6). Las células del verrucoma **pueden imponer a las Bartonellas un aspecto formal sensiblemente diferente del que se observa en la infección aguda y en los nódulos verrucosos que**



MICROFOTOGRAFIA N° 6

Caso J. F.—Verrucoma. Coloración May Grünwald Giemsa. Muchas de las células de los verrucomas contienen en su citoplasma Bartonella que se tiñen en rojo vivo por el colorante de Giemsa; los elementos microfotografiados están íntegramente ocupados por los gérmenes.

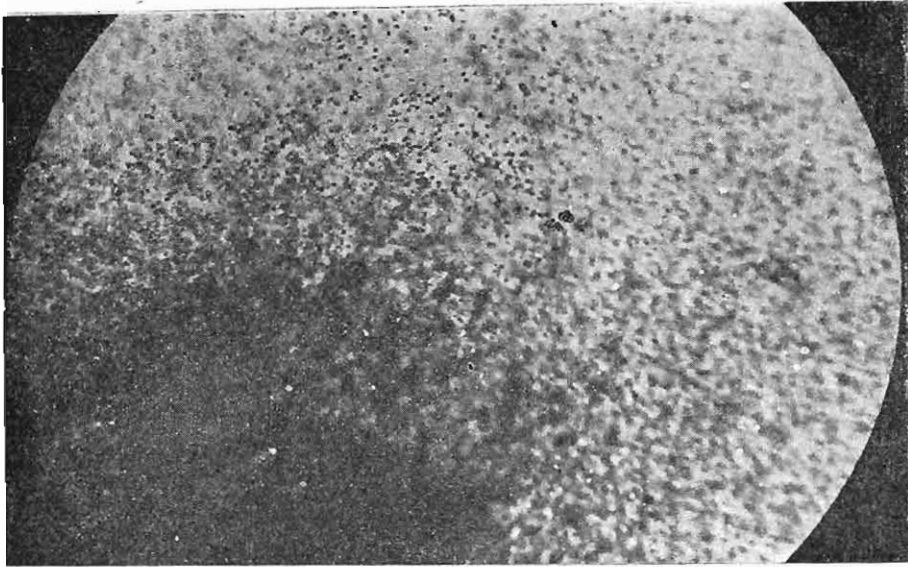
involucionan es cada vez más difícil demostrar la existencia de los gérmenes por el examen directo.

Conocer la naturaleza histológica del verrucoma no solamente tiene interés teórico sino que permite comprender de una manera más cabal los fenómenos morfológicos que acompañan a la inmunidad.

El estudio de las verrugas ha sido realizado en forma muy completa por D. Mackehenie y P. Weiss principalmente, quienes han demostrado que están constituidas por **células angioblásticas, histocitos o poliblastos** de conducta macrofágica, por eso el primero de los autores mencionados dió a la Enfermedad de Carrión el apelativo de **histocitomatosis angioblástica**.

Los cultivos de tejidos corroboran tales observaciones. Fragmentos diminutos de recientes y apropiados verrucomas que fueron extraídos lo más asépticamente posible mediante limpieza sucesiva con tintura de yodo, alcohol y suero fisiológico, se sembraron a 32°C. y 37°C, en cajas de Petri, en un medio constituido por líquido de Tyrode, filtrado a través de bujía y de pH 7,2, extracto acuoso de embrión de pollo o de bazo de cuy y plasma de este mismo animal temporalmente mantenido incoagulable mediante heparina (*) A las 12 horas se pudo verificar activa movilización de células redondas, de abundante citoplasma con núcleo oval, redondo o en forma de riñón, rico en cromatina y colocado central o exéntrica-mente, en el interior de muchos de estos elementos se hallaban incluidos detritus, es decir células con los caracteres y **habitus** de los típicos **macrófagos** según las clásicas descripciones de A. Maximow (42). Solo en los subcultivos a 37°C. y más tempranamente a 32°C. empezaron a irradiar en agujas los **fibrocitos**, de núcleo grande y citoplasma de contornos irregulares y prolongaciones con las que se anastomosan con sus congéneres. Las microfotografías Nos. 7, 8, 9 y 10 darán una completa idea de lo arriba descrito. En el interior de dichos elementos no hemos podido demostrar la presencia de inclusiones calificables como Bartonellas.

(*) Los detalles técnicos secundarios han sido resueltos conforme a las indicaciones de Albert Fischer ("Gewebezüchtung" — R. Muller—München—1927) y de V. Biscegli y A. Juhasz-Schaffer ("Die Gowebezüchtung in Vitro" J. Springer. Berlin—1928.

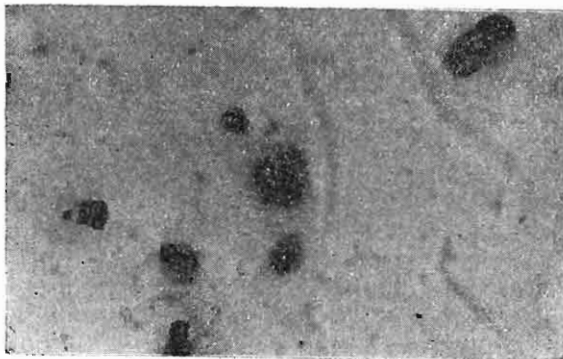


MICROFOTOGRAFIA N° 7

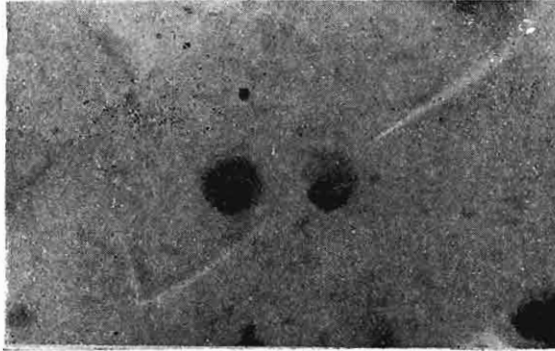
Verrucoma. Cultivo de Tejidos. Colonia N° 30.

Verrucoma explantado a los 4 días de sembrado a 37°C. en un medio constituido por líquido de Tyrode, plasma de cuy y extracto acuoso de embrión de pollo.

Hay ciertos aspectos morfológicos de las células mesenquimales que son índice de haberse adquirido una actitud defensiva frente a las infecciones. E. Epstein (43), ha podido hablar de una morfología de la inmunidad, fenómeno que cada día más se reputa como atributo celular y con mayor razón aún en aquellas infecciones cuyos agentes parasitan un sistema celular que precisamente, según opinión unánime, desempeñan un principalísimo papel en la defensa.



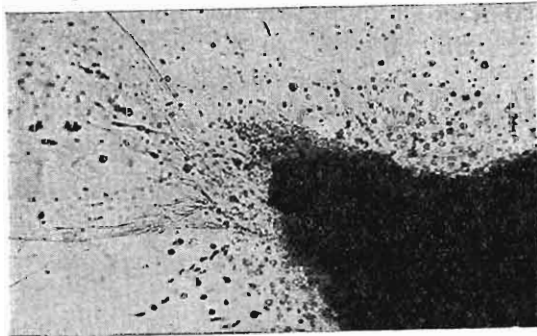
MICROFOTOGRAFIA N° 8



MICROFOTOGRAFIA N° 9

El fino punteado que se aprecia en las microfotografías anteriores corresponde a estos elementos celulares típicos poliblastos alguno de los cuales ha englobado detritus.

Muchas veces el brote de verrugas es profuso, confluyente, en ocasiones profundo, subcutáneo, aunque rara vez se demuestre hay casos, y los hemos visto, que éste tiene lugar en las vísceras; en el seno de los órganos hay equivalentes reacciones celulares que por natural imposibilidad no pueden resolverse en verrugas; todo indica pues que frente a una acción



MICROFOTOGRAFIA N° 10

Cultivo de un fragmento de verrucoma a los 13 días, 2º trasplante, a 32°C, se puede apreciar al lado de elementos redondos, macrófagos, los fibrocitos que irradian en forma de filamentos, algunos cultivos de esta edad y a esta temperatura están constituidos casi exclusivamente por dichas células.

de la noxa que puede ser generalizada se opsee una **aptitud celular** que, salvo excepciones, permite que las verrugas se marchiten en la salud, pero muchas veces esto solo se consigue después de repetidos intentos, claro ejemplo de esta inmunidad oscilante son aquellos sujetos que padecen con fiebres cuya naturaleza confirma la sucesiva aparición de fugaces y miserables verrucomas.

El que haya sujetos que solo pertenecen a la clínica por el mero hecho de presentar verrugas indica que cuando éstas aparecen, en el curso de cualquier forma de la enfermedad de Carrión, son la expresión de haberse alcanzado o que se está en vías de lograr un estado inmunitario muy apreciable del que dichas formaciones son su manifestación visible.

SUMARIO

- 1). La *Bartonella bacilliformis* es un organismo que por sus características biológicas ocupa una posición intermedia entre las típicas *Rickettsias* y las comunes *Bacterias*.
- 2). La antigua Fiebre de la Oroya, Anemia grave o Fiebre de Carrión es la forma aguda de la *Bartonellosis* en la que el agente causal realiza una notable colonización del sistema celular que le es propicio y pulula abundantemente en la sangre circulante.
- 3). En el curso de la *Bartonellosis* aguda hay una disminución progresiva de los parásitos en la sangre circulante y más o menos simultáneamente a este asequible fenómeno se realiza otro similar en el seno de los órganos; las células capaces de albergar el virus adquieren una relativa pero suficiente inmunidad que permite la convalecencia y los futuros intentos de la noxa regularmente solo originan una infección benigna y aparecen las verrugas.

- 4). Si se acepta que la formación de endotoxinas es el resultado de la destrucción de los gérmenes y este hecho es patente en el curso de la Bartonellosis aguda tal es sin duda el mecanismo original que reúne a la infección con los síntomas.
- 5). Con frecuencia durante la Bartonellosis aguda se incubaba una Salmonellosis cuyo significado para el enfermo es casi siempre nefasto.
- 6). Entre la Bartonellosis aguda y los Inaparentes hay toda una gama de formas intermedias, expresión de las posibles modalidades en el complejo xeno-parasitario y que se exteriorizan por cuadros clínicos distintos.
- 7). La Bartonellosis humana implica siempre un conflicto entre un sistema celular y el agente causal y muchas de las vicisitudes del reajuste entre ambos son visibles.
- 8). La inmunidad en la Bartonellosis humana es un fenómeno esencialmente celular.

BIBLIOGRAFIA

- (1). Mackehenie D. y Battistini T. "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". Arch. de la Asociac. Per. para el Progreso de la Ciencia. 1922.
- (2). Mackehenie D. y Weiss P. "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". Gaceta Méd. Per. 18. 1926.
- (3). Mackehenie D. "Patología de la Enf. de Carrión". Acad. Nac. de Med. 1932.
- (4). Mackehenie D. y Dávila Mauricio "Semejanza morfológica y reaccional de las Bartonellas con las Rickettsias". Ref. Méd. 152. 1933.
- (5). Mackehenie D. "La Verruga Peruana y la familia Tifo-Exantemática". Anal. Fac. Med. Nº 2. 1935.
- (6). Mackehenie D. "La Enfermedad de Carrión o la Verruga Peruana y los Tifo-Exantemáticos". Ref. Méd. 199. 203. 1935.
- (7). Mackehenie D. y Jiménez F. "Acerca del mosaico de poderes patógenos de la Bortonella Bacilliformis". Ref. Méd. 17. 1935.

- (8). Mackehenie D. y Alzamora C. V. *Anal. Jornadas Neuro-Psiquiátricas Panamericanas*. 1938.
- (9). Alzamora C. V. "Enfermedad de Carrión. Ensayo de etiopatogenia". *Anal. Fac. Cienc. Médic.* Nº 1. 1940.
- (10). "Virus and Rickettsial Diseases". Harvard University Press. 1940.
- (11). Zinsser H. y Schoenbach E. B. J. *Exp. Med.* 66. 207. 1937.
- (12). Battistini T. "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". "Cultivo de la Bartonella Bacilliformis". *An. Fac. Med.* Nº 4. 1927.
- (13). Noguchi H. y Battistini T. J. *Exp. Med.* 43. 851. 1926.
- (14). Jiménez F. J. y Buddingh G. J. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 546. 1940.
- (15). Geiman Q.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 329. 1941.
- (16). Pinkerton H. y Weinman D.—*Proc. Exp. Biol. and Med.* 587. 1937.
- (17). Jiménez F. J.—*Proc. Exp. Biol. and Med.* 402. 1940.
- (18). Odriozola E. "La Maladie de Carrión ou la Verruga peruvienne". G. Barré et C. Naud, Edt. Paris. 1898.
- (19). Arce Julián. "Contribución al estudio de la Patología Nacional. Estudio sobre la Verruga Peruana o Enfermedad de Carrión". *An. Fac. Med.* Nº 1. 1918.
- (20). González Olaechea M. "Las formas clínicas de la Enfermedad de Carrión. *Ref. Méd.* 146. 1932.
- (21). González Olaechea M. "Algunas consideraciones sobre la Fiebre grave de Carrión y la infección verrucosa aguda poco anemizante". *Rev. Méd. Per.* 46. 1932.
- (22). Hurtado A. Pons J. Merino C. "La anemia en la Enfermedad de Carrión". *An. Fac. Cienc. Méd.* 1938.
- (23). Weiss P. "Hacia una concepción de la Verruga Peruana". *Anal. Fac. Med.* 1927.
- (24). Weiss P. "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". 1932.
- (25). Weiss P. "Sobre la inmunidad en la Verruga Peruana". *Rev. Méd. Per.* 148. 1941.
- (26). Strong R. P. "Report of first expedition to South América" Harvard University Press. 1915.
- (27). Aldana L. "Bacteriología de la Enfermedad de Carrión". *Crón. Méd.* 294. 1927.
- (28). Herculles O. "La Bartonella en los tejidos y en los órganos. El ganglio
- (29). Herculles O. "La Bartonella en el hipodermis y de un modo general en el mesénquima de nuestros órganos y tejidos". *Rev. Méd. Per.* 80. 1935. *linfático*". *Rev. Méd. Per.* 78. 1935.
- (30). Barton A. "Descripción de los cuerpos endoglobulares hallados en los enfermos de fiebre Verrucosa". *Crón. Méd.* 481. 1909.
- (31). Kuczynski M. "Die Erreger des Fleck und Felsenfiebers". J. Springer, Edt. Berlin. 1927.
- (32). Monge C., Weiss P. "A propos de l'Hematologie de la Maladie de Carrión". *Rev. Sudamer. de Med. et Chir.* 6. 1930.
- (33). Guzmán Barrón A. "El síndrome humoral sanguíneo en la Enfermedad de Carrión. La Colesterinemia. *Rev. Méd. Per.* 12. 1931.

- (34). Pons J. "Los ácidos grasos totales y el colesterol del plasma en la Enfermedad de Carrion y en la Bartonellosis del perro". An. Fac. Cienc. Med. 1. 1941.
- (35). Pons J. y Urteaga O. Acts. Acad. Cienc. Ex. Fís. y Nat. Lima. 2. 95. 1939.
- (36). Boyd W. "Pathology of Internal Diseases". Lea Fibiger, Edt. Philadelphia. 1941.
- (37). Staehelin R. "Tratado de Patología Médica" Vol. 1 pág. 235. Edt. Labor 1936.
- (38). Rivalier E. Phan H. C. y Decourt. Ph. "Les infections de sortie, essai d'interpretation pathogénique". Rev. d'Imm. 219. 1937.
- (39). Shope R. "Complex Infections". Arch. Pathol. 27. 913. 1939.
- (40). Hurtado A. Merino C. Pons J. "Informe presentado al Dep. de Med. Exp. del Inst. Nac. de Hig. y Salud Pub. Lima. 1938.
- (41). Rivers Th. "Pathol. and Imm. Problems. in the Virus Field". Am. J. of Med. Scien 763. 435. 1935.
- (42). Maximow A. "Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen" —"Die Gewebe". J. Brodersen—A. Maximow—J. Schaffer.—J. Springer Edt. Berlin. 1927. págs. 301 y 455.
- (43). Epstein E. "Beitrag zur Theorie und Morphologie der Immunitat". Virchows Arch. 273. 89. 1929.

SUMMARY

1.—*Bartonella baciliformis* is a micro-organism, which, by reason of its biological characteristics, occupies an intermediate position between Typical *Rickettsia* and common *Bacteria*.

2.—Severe Anemia, or Carrion's Fever, formerly called "Oroya Fever", is the acute form of Bartonellosis. In the latter, the *Bartonella* forms an important colonization of the cellular system favourable to itself; furthermore, it spreads abundantly in the circulating blood.

3.—During the course of acute Bartonellosis, the number of germs in the circulating blood, diminish progressively, and a similar process is set up almost simultaneously in the depth of the organs. The cells capable of harbouring the virus, acquire a relative immunity, which, however, is sufficient to allow the improvement preceding the appearance of the verrugas to take place.

4.—The giving off of endo-toxins, due to the destruction of the germs, probably constitutes the mechanism of the clinical symptoms.

5.—Acute Bartonellosis is very often associated with Salmone-
losis, wich has a dreadful meaning for the patient.

6.—There is, between acute Bartonellosis, and the Bartonellosis devoid of clinical manifestations, a scale of intermediate forms, representing all the possible manners of existence of the xeno-parasitic complex, and which are made apparent by various clinical patterns.

7.—Human Bartonellosis, invariably means a struggle between the cellular system and the causal agent.

8.—In human Bartonellosis, immunity is essentially a cellular phenomenon.

RÉSUMÉ

1.—La *Bartonella bacilliformis* est un micro-organisme qui par ses caracteres biologiques occupe une position intermédiaire entre les *Rickettsia* typiques et les Bactéries communes.

2.—L'Anémie grave ou Fievre de Carrion, anciennement appelée Fievre de l'Oroya, est la forme aigue de la Bartonellose. Dans celle-ci la *Bartonella* réalise une importante colonisation du systeme cellulaire qui lui est propice; de plus, elle pullule abondamment dans le sang circulant.

3.—Au cours de la Bartonellose aigue il y a une diminution progressive des germes dans le sang circulant et presque simultanément un processus similaire se produit au sein des organes. Les cellules capables d'héberger le virus acquièrent une immunité relative mais suffisante pour permettre une amélioration qui précède l'apparition des verrues.

4.—La libération d'endotoxines par destruction des germes, est le mécanisme probable de production des symptômes cliniques.

5.—A la Bartonellose aigue s'associe fréquemment une Salmonellose dont la signification est néfaste pour le malade.

6.—Entre la Bartonellose aigue et la Bartonellose sans expression clinique, il y a une gamme de formes intermédiaires qui représentent les modalités possibles du complexe xéno-parasitaire et qui s'extériorisent par des tableaux cliniques différents.

7.—La Bartonellose humaine implique toujours un conflit entre un système cellulaire et l'agent causal.

8.—Dans la Bartonellose humaine, l'immunité est un phénomène essentiellement cellulaire.