

ENFERMEDAD DE CARRION

Ensayo de Etiopatogenia

POR

VICTOR V. ALZAMORA Y CASTRO

Externo de Hospitales

El presente trabajo ha sido realizado en el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital Arzobispo Loayza que dirige el Profesor DANIEL MACKEHENIE. La idea general que lo ha guiado es la tesis por él sostenida tiempo ha: "*la similitud o analogía de la Verruga Peruana con las Enfermedades Tifo-Exantemáticas*", contribución que ha permitido ubicar en justo lugar a la Enfermedad de CARRION en la Nosología General. (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8.)

Clásicamente, desde ODRIOZOLA, (9), se considera en una de las formas de infección verrucosa, felizmente infrecuente, tres etapas sucesivas: FIEBRE GRAVE DE CARRION, PERIODO INTERCALAR y FASE ERUPTIVA, que corresponden a otras tantas modalidades de relación entre la *célula endotelial* y el germen, descubierto por BARTON en 1905, *la Bartonella bacilliformis*. (STRONG, 1913.)

Tales etapas pueden esquematizarse como sigue: a un grave estado *tóxico*, con *anemia*, generalmente intensa, e invasión, en algún momento densa, del torrente circulatorio por el agente causal, sigue otro de remisión, período intercalar, que dura hasta el momento en que aparecen, aunque no siempre sean objetivables de manera cierta, las formaciones conjuntivas conocidas con el nombre de

Verrucomas. Existe tal semejanza entre los estadios extremos que sino justifica, explica el error de aquellos que supusieron a la Fiebre de la Oroya como enfermedad distinta de la Verruga Peruana.

La sucesión de etapas anteriormente mencionada es frecuentemente esquemática y no es obligada; son múltiples y muy variadas las formas que puede afectar la infección. La erupción verrucosa puede ser precedida por síntomas poco aparentes y confusos, fugaces o duraderos, en ocasiones episódicos, "*equivalentes*" en cierto modo de un estado agudo o ser la manifestación primera de la enfermedad. El Profesor REBAGLIATI en su excelente Monografía, (10), ha sistematizado, en lo que es posible, los múltiples aspectos clínicos que puede ofrecer la Enfermedad de CARRION. Debe añadirse solamente que, con inusitada frecuencia, suelen ser adulterados por una *infección lateral* lo que hace muy difícil delimitar qué papel corresponde a la Bartonella y de qué es responsable la enfermedad concurrente, que en oportunidades parecen imbricarse de tal suerte que dá la impresión que se determinaran mutuamente. Ya no incumben directamente a la clínica, pese a su grande importancia real, aquellos *Inaparentes* (Ch. NICOLLE) o *Ceros* en los que el agente causal, la *Bartonella bacilliformis*, y el huésped, cuya expresión última es la célula endotelial, viven en un estado tal de reajuste que el *complejo xeno-parasitario* es mantenido en la inapariencia o latencia, asintomático.

Complejo xeno-parasitario es una expresión debida a CHATTON y por ella debe entenderse: los "*elementos*" del organismo del huésped que están en relación con un virus; lógicamente adquiere máxima definición cuando dichos elementos *son entidades anatómicas definidas* de tal manera que de las vicisitudes del complejo, con la correspondiente repercusión en el sujeto, son ellas las *inmediatamente* responsables (en el caso de las Bartonelosis humanas las *células endoteliales*). En la Enfermedad de CARRION son manifestaciones extremas de la infección, de un lado, Anemia Grave, nombre con que se conoce a la forma aguda y

que supone una intensa y activa colonización de la célula endotelial por la *Bartonella* y del otro un estado de *simbiosis* o *cobiosis* muda, sin repercusión o manifestación apreciable. El término cobiosis tiene superioridad sobre el de simbiosis ya que éste lleva implícito, a lo menos entre nosotros, un concepto de utilidad o mutua ventaja en los asociados; tal significado, según creemos, en este caso particular, no ha sido demostrado.

Por la índole, esencialmente morfológica, de este estudio, el material de que nos hemos servido lo ha proporcionado la biopsia o ha sido, en cierto modo, impuesto por el *exitus letalis*, es por esto último que nos referiremos muy especialmente a aquellos casos de carácter agudo, FIEBRE GRAVE DE CARRION (ODRIOZOLA), ANEMIA GRAVE (ARCE), FIEBRE VERRUCOSA GRAVE (GONZALEZ OLAECHEA) que son de observación frecuente en nuestros Hospitales y habitualmente mortales. Si bien hasta el presente no ha sido señalada la acción letal *per se* de la *Bartonella* en los períodos intercalar y eruptivo, la aparición o implantación de una enfermedad espuria nos ha permitido, en tres ocasiones, seguir hasta la mesa de autopsias a "*Verrucosis*".

Encaramos el problema fundamentalmente desde el punto de vista histo-bacteriológico y en función del tiempo, momento clínico de la muerte; en otras palabras, a la verificación necrósica ha precedido el estudio clínico del enfermo y de este modo hemos conseguido observar las diferentes etapas por las que atraviesa la infección, *en lo que éstas tienen de común y general*, y hallar su correlación con el síndrome clínico. En raras oportunidades nos adelantamos con la biopsia, lo que ha permitido sorprender, en un mismo enfermo, momentos sucesivos; es de esta manera como hemos pretendido aumentar el contenido dinámico de las imágenes aisladas y tratado de interpretar, en líneas generales, la patogenia de la Enfermedad de CARRION al amparo de la morfología pura.

Debemos aclarar que no creemos en la existencia de un marco capaz de contener, ni regla que sirva para interpretar rigurosamente los fenómenos que se suceden en la exo-

lución del mal de Carrión, pero si no negamos lo individual de la respuesta del huésped frente al germen, dos variables, *es pretendible un modo general de comportamiento* en sus relaciones mutuas capaz de dar una idea de conjunto.

El porqué la existencia de sujetos naturalmente refractarios unos y asequibles otros, problema al que KUCZYNSKI ha dado no escasas luces, primariamente no nos incumbe, pero es indudable que motivan este trabajo aquellos casos en que los *factores* que condicionan la *inmunidad fisiológica* han sido deficientes o insuficientes, contribuyendo así, en menor o mayor grado a la *preparación para la enfermedad* y que juegan un evidente rol, definitivo quizás, en la evolución y destino del *complejo xeno-parasitario* (11-12-13.)

En los últimos cuatro años hemos podido estudiar ochenta enfermos con Verruga Peruana en los Hospitales de Lima, este número no corresponde a la totalidad de los pacientes asistidos por esta dolencia; no pretendemos dar a nuestros datos valor estadístico. Sólo hemos considerado los diagnósticos seguros y no tomado en cuenta aquellos cuya sola procedencia hacía sospechosos, en estos faltaron tanto el análisis positivo de la sangre como la erupción, únicos datos que en la actualidad capacitan para hacer un diagnóstico exacto. De los ochenta mencionados 31 ingresaron con Anemia Grave de CARRION, de los cuales sólo 6 pudieron solicitar su alta, varios de ellos incompletamente restablecidos y otros después de haber sufrido diversas enfermedades, paludismo, tifoidea, etc.; 25 fallecieron y en 22 pudimos agregar a su historia clínica el protocolo de autopsia.

La primera conclusión que podemos apreciar, producto de las mencionadas cifras, es el *altísimo índice de mortalidad en la Anemia Grave*, alrededor de 80%. De los 22 citados 16 fallecieron con Bartonellas visibles en la sangre; 6 en período intercalar, época en la cual el germen ya no es aparente al examen directo y los verrucomas ausentes. En tres ocasiones, como ya hemos indicado, la disentería, la neumonía y una septicemia producida por micrococos, determinó la muerte de sujetos en plena erupción verrucosa.

El resto de nuestras historias clínicas pertenecen a individuos que solicitaban ser atendidos por muy variados trastornos, cuadros clínicos a veces muy oscuros e intrincados y en los que sólo la evolución de la enfermedad, al aparecer los verrucomas permitió el diagnóstico. Gran número ingresaron siendo portadores de verrugas de forma, tamaño y número variables, algunos alarmados por lo súbito de su aparición en perfecta salud aparente, quienes por síntomas anteriores o concomitantes o por lo antiguo y periódico de su aparición y, en oportunidades por la malignidad accidental de las mismas debido a su especial asiento: en dos oportunidades hemos tenido ocasión de observar verrugas, del tamaño de un garbanzo y más en la conjuntiva ocular.

De los 25 casos que motivan este trabajo reputamos libres de enfermedad infecciosa sobreaguda a 3, en los cuales ni el laboratorio, ni la anatomía patológica así como tampoco la clínica pudieron demostrar la presencia o acción de germen secundario. En otros tantos, 3, lo súbito y precoz de la muerte impidió prolijo estudio complementario y es por esto que, pese a la ausencia de datos concretos en favor de una infección concurrente, los reputamos como sospechosos debido al alto índice de contaminación que siempre se ha señalado en la Enfermedad de CARRION. En los 19 casos restantes la infección *l a t e r a l* fué evidente. La más frecuente asociación es Bartonella-Salmonella, observada en 12 oportunidades, siguen en orden de frecuencia la disentería, neumonía, tuberculosis y paludismo.

El índice de contaminación por nosotros hallado es de 88%, valor intermedio entre las cifras que arrojan las estadísticas del Prof. A. HURTADO, (14) y J. JIMÉNEZ (15), 62% y 96% respectivamente, discordancia explicable por haber trabajado con material en su totalidad o en gran parte distinto.

En los que fallecieron en período intercalar o eruptivo la causa directa de la muerte fué sistemáticamente una enfermedad intercurrente, a ésta es también imputable el desenlace de muchos sujetos en la fase aguda, cuando aun había pululación abundante de gérmenes en la sangre y es durante este estadio, Anemia Grave de CARRION, que o-

currió el deceso en los por nosotros considerados como infección bartonellosica pura o de aquellos que hemos señalado como sospechosos. Consideramos de importancia subrayar que, algunas veces, la *Bartonella bacilliformis* es la única responsable del *exitus-letalis*.

Las piezas destinadas a ser estudiadas fueron fijadas en el líquido de ZENKER o en el de MULLER y posteriormente incluídas en parafina; los cortes teñidos, muy especialmente, según la técnica de MAXIMOW modificada por D. MACKEHENIE. (Hematoxilina-May Grunwald Giemsa.) El método de OCHI, para Rickettsias, solución fenicada de Cresylechtviolett, tiene la indiscutible ventaja que con una diferenciación a *d-o-p-t-i-m-u-m* quedan aparentes sólo la cromatina de los núcleos y los parásitos. Muy buenos resultados se obtienen con las diferentes añilinas, violeta de metilo, de genciana, con el azul de toluidina lítico de MACKEHENIE o con la fucsina según preconiza GOODPASTURE. Aun los métodos de impregnación argéntica, con carbonato de plata, proporcionan en ocasiones magníficas imágenes siempre que se use material reciente, fijación apropiada y se empleen muy puros los reactivos, pues solo así se evita la formación de precipitados que interfieren. La *Bartonella bacilliformis* en los primeros estadios de la enfermedad aguda, momento de máxima colonización de la célula endotelial es un germen fácil de poner en evidencia por los colorantes habituales de que dispone el laboratorio, aun la simple Hematoxina de MAYER permite afirmar su presencia.

Para evitar repeticiones que consideramos inútiles vamos a dar una reseña sucinta y global de nuestras investigaciones, esperando que los esquemas y microfotografías adjuntas hagan más explícito lo que a continuación resumimos.

En los pacientes sorprendidos por la muerte, en el momento en que es posible poner de manifiesto el agente causal de la enfermedad por el mero examen directo de la sangre, Fiebre grave de CARRION, *fase hemática* del Profesor WEISS, (16), *paralelamente la invasión de la célula endotelial fué proporcional y aquellos casos que*

mostraron intensa pululación sanguínea la colonización en la mencionada célula fué considerabilísima y a tal punto que creemos difícil hallar un fenómeno cuantitativamente similar de parasitismo en do célula visible en la Patología Humana, realizándose con creces lo que PITALUGA denominó *impregnación parasitaria del Sistema Reticulo-Endotelial*. (17).

Son raros los órganos en los que no hemos podido demostrar la presencia de la *Bartonella* en los endotelios de sus capilares, y son precisamente los que constituyen el *Mesénquima activo* los que electivamente parecen ser objeto de una colonización que, alguna vez y en determinado momento de la infección, no es exagerado calificar de *sistémica*.

En el hígado la *Bartonella* habita en las células estelares de KUPFFER, en los endotelios de las venulas y capilares de los espacios porta, (microfotografía N° 1), en los capilares y venas trabeculares esplénicas, en las formaciones equivalentes de los ganglios linfáticos; en las cápsulas supra-renales, tanto en los capilares de la zona glomerular como en los más profundamente situados, (microfotografía 2). En la hipófisis el virus ocupa los endotelios de la "pars anterior" y "nerviosa"; igualmente en la piel, las redes vasculares superficiales y profundas así como también los capilares destinados a las formaciones anexas; en los riñones se pueden describir análogos fenómenos, sobre la cuantía del parasitismo en este órgano ha insistido particularmente el doctor ALDANA, (18). (Microfotografías 3, 4 y 5).

Réstanos decir que tan insólito parasitismo, del que dará una idea aproximada las microfotografías que adjuntamos, es *simultáneo* en los diferentes sistemas celulares mencionados, no obstante cada caso particular ha mostrado órganos preferentemente colonizados por el virus, sea porque la invasión fué realmente mayor o porque la defensa aun no se había manifestado cuando sobrevino la muerte. Más adelante veremos que la *reacción celular* que destruye a la *Bartonella* no parece ser estrictamente sincrónica en todo el organismo.

En grado menor, o más inconstantemente invadidos, son los capilares de la medula ósea y los de otras glándulas de secreción interna; en ocasiones hemos anotado la extensión del proceso a los endotelios del tejido conjuntivo peribrónquico; en los pequeños vasos del estómago y en los del resto de las vísceras intestinales el caso M. H. fué un ejemplo notable. Nunca hemos visto la *Bartonella* en los capilares del sistema nervioso sensitivo, excepción hecha del lóbulo posterior de la hipófisis; no es raro encontrarlas en el líquido pericardíaco, en el céfalo-raquídeo y en el peritoneal. La mera presencia del germen durante la enfermedad aguda, como es sabido, está ligada a la existencia de sangre.

Tan inusitada invasión como la descrita corresponde exactamente a tres de nuestros autopsiados: M. H., P. E., y A. Q., que precisamente fallecieron con intenso "parasitismo" hemático, 90-60% de los hematíes eran portadores de *Bartonellas*, preponderando las formas bacilares.

Considerada aisladamente, y en pleno parasitismo, la célula endotelial alberga centenares de gérmenes los que ocupan íntegramente el citoplasma; el núcleo, apenas visible, es rechazado y deformado, entonces es muy difícil precisar la morfología individual de las *Bartonellas* apiñadas, la coloración del conjunto por el contrario es muy fácil y se tiñe en azul por los colorantes derivados de ROMANOWSKY. La célula, obligada por su creciente contenido, tiende a devenir esférica, aumenta su volumen considerablemente y no aparenta sufrir vitalmente. Al lado de estas hay otras menos densamente invadidas: es frecuente ver agrupaciones repartidas en seno del citoplasma, en otras el número de parásitos es menor y en muchas exiguo. La forma de la *Bartonella* en estas condiciones es fundamentalmente bacilar. Improntas y cortes muestran los parásitos en los hematíes y normoblastos; inundan los intersticios en pequeños acúmulos o aislados; siempre libres de *Bartonellas* los leucocitos, nunca las hemos visto en otras células que en las conjuntivas del tipo mencionado y en éstas sólo en el citoplasma respetando el núcleo.

Aun en los casos más profundamente invadidos se han podido poner de manifiesto fenómenos inequívocos de que una intensa destrucción de la Bartonella se estaba reali-

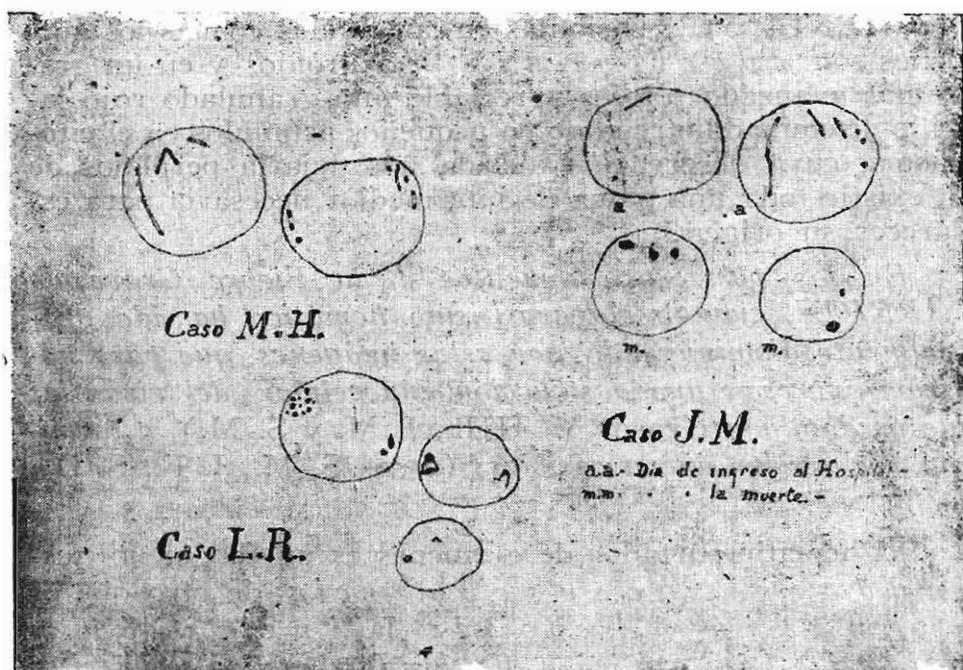


FIG. N° 1.

Diferentes aspectos que ofrecen las Bartonellas en el hematie circulante. En M. H. quien murió en plena hemodifusión del parásito, (90% de los hematies) las Bartonellas eran preponderantemente bacilares, finos elementos, a veces cadenetas.

Caso J. M., en aa, aspecto de los parásitos el día de su ingreso al Hospital, 8 días después de iniciada su enfermedad, 95% de los hematies tenían Bartonellas y en muchos de ellos se agrupaban finas y muy delgadas formas en verdaderas gavillas; 10 días después, momentos antes de morir, sólo el 10% de los glóbulos rojos se ofrecían con Bartonellas y eran los microctos los únicos portadores, m. m.

L. R. muere súbitamente a las pocas horas de haber ingresado al Hospital en un estado de suma gravedad, las Bartonellas tenían las formas más abigarradas, de las que da una idea aproximada la figura, la mayoría de los hematies están "parasitados". El examen minucioso solo reveló típico parasitismo en los endotelios de la hipófisis.

zando en el seno de la célula endotelial o en otras que habían adquirido *habitus de macrófagos*. En estas las Bartonellas habían perdido sus características afinidades por los colorantes y sufrido *visibles alteraciones formales*, antes "bacilares, diplosómicas, con sustancia cromática polar unida por un fino filamento", (MACKEHENIE, 5), y basiofilas en las citadas células los gérmenes son *cocciformis* y azurófilos y en un grado más avanzado sólo es apreciable fino granulado rojo ladrillo diseminado o reunido en pequeños acúmulos en el citoplasma, cuya observación aislada nos dejaría perplejos de no existir toda una gama de intermedios necesaria para esclarecer su origen.

En los postreros momentos de la Fiebre Grave de CARRION, cuando el parasitismo hemático ha ido gradualmente disminuyendo, son estas imágenes, que para nosotros expresan una destrucción endocelular del virus las que predominan. (casos M. HII., J. M. y S. M.), o terminan por ser las únicas visibles: (casos S. M., J. F., S. G., N. B. y B. C.)

El hematie portador de germenés es un fenómeno *secundario y consecuencia* de otro que es *primario y esencial*: la *invasión y multiplicación de las Bartonellas en el citoplasma de la célula endotelial*. A esta conclusión había llegado el doctor ALDANA, (18). Paralelamente a la reacción endotelial que limita el número de los gérmenes va reduciéndose la "*hemodifusión*" del parásito. Si como quiere KOLLE y HETSCH, septicemia es una infección mantenida fundamentalmente por la multiplicación en la sangre de un virus y bacteriemia la descarga accidental del mismo en el torrente circulatorio la Bartonellosis Humana *no es una septicemia*. La sangre en lo que se refiere al aspecto bacteriológico en la Enfermedad de CARRION es expresión de un fenómeno de sede tisular y en líneas generales se puede afirmar que *lo humoral*, en este caso particular, *es secundario frente a la importancia que en la genesis y mantenimiento de la infec-*

ción, así como en el proceso inmunitario, tiene el elemento celular y más estrictamente endotelial.

Apenas si vale insistir en el hecho conocido ad-nauseam que en la evolución del cuadro hemoparasitario en la Anemia Grave hay dos fenómenos esenciales, el primero se refiere a la *progresiva reducción numérica de las Bartonellas desde un nivel máximo variable en cada caso* hasta su desaparición al examen microscópico directo de la sangre; y, el segundo a que durante esta reducción hay visible alteración en la forma del microbio. Respecto a esto último creemos oportuno repetir lo que dijo BARTON, (19): "una parte de las Bartonellas se hacían granulosas y desaparecían mientras que otras antes de disgregarse aumentaban de volumen a la vez que su aspecto cambiaba tomando formas diversas, tales como reloj de arena, pera o bastones gruesos, con coloración bipolar muy neta, semejando con bastante exactitud a bacilos pestosos"; sobre este hecho ha insistido el Profesor P. WEISS, (10), y es término usual en los laboratorios de las clínicas la denominación de "formas Cocoides".

Es frecuente que las formas "diplosómicas, en haltera, con distribución polar de la cromatina, reputadas por D. MACKENHENIE como *fundamentales*, (5), o cadenas de gérmenes, convivan con elementos cocciformes largo tiempo, hasta las últimas etapas de hemodifusión del virus, pero no es raro que un intenso parasitismo hemático esté constituido exclusivamente por las formas consideradas justamente como degeneradas, tales fueron los casos L. R., M. G. y N. B. sujetos que fallecieron con 50% o más de los hematies con Bartonellas y en ellos, en contra de lo que esperábamos, sólo pudimos poner en evidencia en los endotelios, las etapas finales del parásito, fino pulvisculi azurófilo y sólo rara vez agrupaciones endocelulares de Bartonellas calificables; en L. R. típicamente invadidos sólo quedaban uno que otro endotelio de la hipófisis, existiendo una notable diferencia con aquellos casos, primeramente mencionados, en los que igual número de hematies acarreaban Bartonellas bacilares o cadenas de gér-

menes, en ellos como hemos visto, se pudo comprobar una densa invasión del sistema celular fuente de dichas formas.

E. A. muere cuando el parasitismo, en 12 días, se había reducido de 80 a 10% de los hematies e incrementado notablemente la anemia, de 2.140.000 a 760.000 glóbulos rojos por mm³, las Bartonellas eran cocciformis en su gran mayoría y muy raras las finas formas bacilares, el estudio sistemático de los órganos sólo demostró abundantes parásitos en los endotelios de los vasos de la piel; esto invita a pensar que la reacción celular que destruye al germen no es sincrónica en todo el sistema afectado. D. MACKEHENIE ha señalado (8) una disparidad de etapas, la ausencia de uniformidad en los fenómenos que suscita la noxa.

En J. M. practicamos una biopsia de la piel cuando en su sangre circulante había regular número de Bartonellas bacilares y algunas cocoides, (en el 50% de los hematies), pese a lo exiguo de pieza anatómica no fué muy difícil hallar endotelios albergando crecido número de microbios, 8 días después muere con pequeño número de parásitos circulantes en el 10% de los hematies y casi exclusivamente cocciformis, pero no obstante la gran cantidad de material que proporcionó la muerte no pudimos demostrar un parasitismo endotelial tan aparente como aquel que suministró la biopsia. Señalemos de paso que en vida repetidos hemocultivos fueron negativos y que en la autopsia, efectuada 6 horas después de la muerte, sólo pudimos aislar del hígado un colibacilo; la anatomía patológica no ha podido poner en evidencia lesión imputable a otros gérmenes.

Existen interesantes aspectos en el cuadro hemo-parasitario de la Enfermedad de CARRION que, al ser interpretados, pueden ayudar a puntualizar lo que anteriormente hemos expuesto. En el completo estudio hematológico que ha hecho el Profesor A. HURTADO y sus colaboradores, (14), apunta que en ciertos casos cuando hubo diferencias marcadas en el tamaño de los hematies circulantes "el parasitismo afectó preferentemente a los normocitos y microcitos" "completa ausencia de los parásitos en los macrocitos en el último día en que estuvieron los gérmenes

presentes en los hematies circulantes, (este caso fué observado diariamente).” Nosotros hemos podido corroborar, en varias oportunidades, este fenómeno y podemos agregar, como finamente anota el Profesor P. WEISS, (20), “los parásitos comienzan a disminuir sin que disminuya sensiblemente el número de los parásitos en cada glóbulo”. Muchas veces los microcitos son los únicos que muestran elementos microbianos, que en las últimas etapas de la hemodifusión, son preponderantemente o exclusivamente cocciformis o que afectan las diferentes formas degenerativas que anteriormente hemos esquematizado; los hematies policromatófilos, con granulado basiofilo, etc., todos aquellos con signos de juventud, se encuentran en algún momento libres de Bartonellas en estos casos. El Profesor A. HURTADO ha demostrado concluyentemente que la respuesta del hematie a la noxa verrucosa es *macrocytosis hipocromica*, luego, lógicamente estos elementos son los más jóvenes, de más reciente y sucesiva aparición en el curso de la Anemia Infecciosa Grave y a medida que se va limitando progresivamente la hemodifusión del parásito, por la reacción celular, los nuevos contingentes de hematies van siendo poco o nada afectados, persistiendo las Bartonellas en aquellos contemporáneos de épocas de más rica colonización endotelial. Esta manera de ver implica que si bien es cierto que en la relación espacial Bartonella-Hematie el parásito está “depositado” en el glóbulo rojo como dice D. MACKEHENIE, (5), hecho que ha casi demostrado experimentalmente ALDANA, (18), y lógicamente el Prof. A. HURTADO, existe, no obstante, en el complejo cierta *estabilidad*. Se puede aducir en apoyo de esto primero: las abigarradas formas de degeneración del microbio en el hematie circulante, que los hace similares a bacilos pestosos, a micrococcos diminutos, al lado elementos mayores, a veces enormes y disformes de contornos irregulares y picnóticos, bacilos homogéneos, etc., no son similares a las formas de degeneración intracelular donde las Bartonellas se resuelven, muy principalmente en fino granulado azurófilo o rojo ladrillo; y en segundo término, hay casos en que el parasitismo hemático, muy abundante, constituido exclusivamente por los elementos altera-

dos descritos, perdura a pesar de haberse casi completado la reacción celular, siendo entonces los escasos o reducidos focos endoteliales incapaces para mantener tan abundante número de Bartonellas como las circulantes y menos aun con tales características formales. (Casos L. R. y M. G.) Todo parece indicar que la degeneración de la Bartonella en el hematie circulante es independiente, como si se constituyera un medio humoral adverso secundariamente o consecuencia del proceso celular que es, según creemos, esencial y primario.

La respuesta morfológica del endotelio es extraordinariamente típica, la célula, que al igual de lo que sucede en el Tifo Exantemático primitivamente acata la presencia y multiplicación del virus sin sufrir vitalmente, reacciona y —en lo que a la Bartonella se refiere— los capilares en que tal fenómeno se está realizando ofrecen una imagen muy característica; es de un ganglio linfático que hemos reproducido, la figura N^o. 2 que evitará una larga descripción. En muchas de las células el citoplasma se reduce o hace poco aparente y es en su seno que las Bartonellas sufren las alteraciones formales descritas a la vez que el núcleo deviene voluminoso y a veces tanto que él solo puede ocluir por entero la luz de un capilar de mediano calibre, posee una fina red cromática y un gran nucleolo, muchas veces oxifílico, hay toda una gama de elementos entre estas células hipertróficas y las típicas y abundantemente parasitadas. Refiriéndose al Tifo Exantemático M. KUCZYNSKI, (21), ha dicho justamente que la célula endotelial es *cuna y sepulcro de la Rickettsia*, no es áventurado repetirlo para la Bartonella. Es muy probable que las células parasitadas desprendidas que ingresan al torrente circulatorio sean retenidas y destruidas en los filtros naturales, entre los que el pulmón juega un papel muy especial, TOPLEY, (22), pero tal mecanismo nos parece accesorio.

Simultáneamente a la hipertrofia celular descrita se pueden apreciar fenómenos de proliferación, a veces muy activa, en las regiones inmediatas o vecinas y de una manera general podemos afirmar que: *parasitismo endotelial*

y *granuloma*, *reacción adventicial* son dos fenómenos *polares*, en otras palabras, estos últimos son consecuencia de la reacción celular que destruye al germen. La *hipertrofia e hiperplasia*, que de este modo prepara la *Bartonella*, no queda reducida al tejido sino que al tener *repercusión periférica condicional*, entre otras cosas, las *crisis hemáticas*: "on peut voir des formes nucléolées de la serie monocytique avec de chromatine en réseau lâche et un protoplasme basophile". "Pour nous la monocytose serait le premier signe annonciateur de la remission hematologique, ce qui arrive lorsque les parasites, (bartonellas), abandonnent les hematies pour se fixer dans les tissues," "(Phase histioide de P. WEISS)." C. MONGE y P. WEISS (23). La correspondencia entre el aspecto de un hemograma y el acontecimiento tisular determinante ha sido puesto en claro por diversos investigadores, LAUROS, (24).

Para terminar esta sucinta descripción de la morfología de la inmunidad en la Verruga Peruana queremos recalcar que ésta en lo que tiene de *inmediato* es celular y más estrictamente *endotelial*, y decimos de inmediato, pues cremos que existe imposibilidad real de atribuir a una célula aislada función autónoma, ya que deben considerarse sin valor todas aquellas tentativas de reducir la vida de un organismo a la *suma* de la actividad de las células que lo constituyen, en otras palabras la frontera celular no rompe la unidad fisiológica, esto que parece tener, apenas, importancia teórica hace posible comprender, entre muchas otras cosas, que los "factores" que condicionan la *inmunidad fisiológica* no se refieren a *acciones directas* sino que condicionan un *funcionamiento total óptimo* el cual secundariamente puede actuar, en cierto modo, específicamente en la defensa.

En los 6 casos que hemos estudiado microscópicamente y cuya muerte ocurrió en período intercalar, (H. T., H. N., E. L., D. A., I. T. y D. M.), las lesiones anatómo-patológicas principales pertenecían a la enfermedad concurrente, *causa directa* de la muerte, y, el cuadro característico de la Verruga se hacía más difuso mientras

más distante estaba el fallecimiento de la fase aguda de la enfermedad; en D. A. e I. T. que soportaron felizmente la Anemia Grave de CARRION y murieron 18 y 21 días después, ambos por acción de una Salmonella, casi nada hizo presumir, en el cuadro anatómico que tales sujetos habían padecido de Fiebre Grave; las lesiones más características habían desaparecido y sólo quizás podía ser motivo de sospecha reacciones adventicias de gran riqueza celular, muy aparentes en I.T. Los únicos gérmenes que se podían poner de manifiesto en todos los casos eran los causales de las enfermedades intercurrentes, pese a nuestra búsqueda sistemática en los endotelios de los capilares de los diferentes órganos, las técnicas de coloración por nosotros empleadas antes suficientes, aquí no revelaban *inclusión endocelular calificable* y nada que fuera permitido designarse *de una manera cierta* como Bartonellas. Por el aspecto los endotelios aparentemente normales y el examen directo de la sangre fué siempre infructuoso. Estos hechos han sido señalados en parte por el doctor ALDANA, (18). El diagnóstico exacto de la Enfermedad de CARRION en el periodo intercalar es un problema clínico y anatomo-patológico. Es sin duda el hemocultivo el único capaz de afirmarlo y aun éste falla a menudo, muchas veces por interferir toda apreciación la presencia de germen secundario siempre de más poder de multiplicación en los medios artificiales de que disponemos.

Durante la Enfermedad Grave se asiste a una progresiva limitación del número de los parásitos circulantes y el periodo intercalar se caracteriza por la *Inapariencia histobacteriológica*, entendiéndose por tal: la dificultad de poner de manifiesto, por los métodos de observación directa e inmediata de que dispone el laboratorio, al agente causal antes tan patente y en este estadio de la Enfermedad sólo demostrable mediatamente por el hemocultivo; presupone esta afirmación *reducción numérica y no ausencia total de Bartonellas*: no se ha podido demostrar aun que el proceso inmunitario haya conducido alguna vez a la esterilización completa, defecto que parece ser una de las características de

la *Enfermedad de CARRION*. No podemos negar la posibilidad de hallar *Bartonellas* en los hematies en sujetos en el estadio pre-eruptivo, pero su hallazgo por nosotros intentado sin éxito, es casual. Este hecho contribuye a dificultad el diagnóstico de la enfermedad en este estadio. Igual acontece en el período eruptivo, son raros los casos en que la investigación directa de la sangre ha sido positiva.

El examen de los tres sujetos muertos en plena erupción verrucosa nos condujo casi a los mismos resultados negativos, uno de ellos, S. A., en un período de 5 meses presentó 6 erupciones de verrugas. *No obstante en estas formaciones se pueden ver Bartonellas* y D. MACKEHENIE y T. BATTISTINI, (1), fueron los primeros y pro-

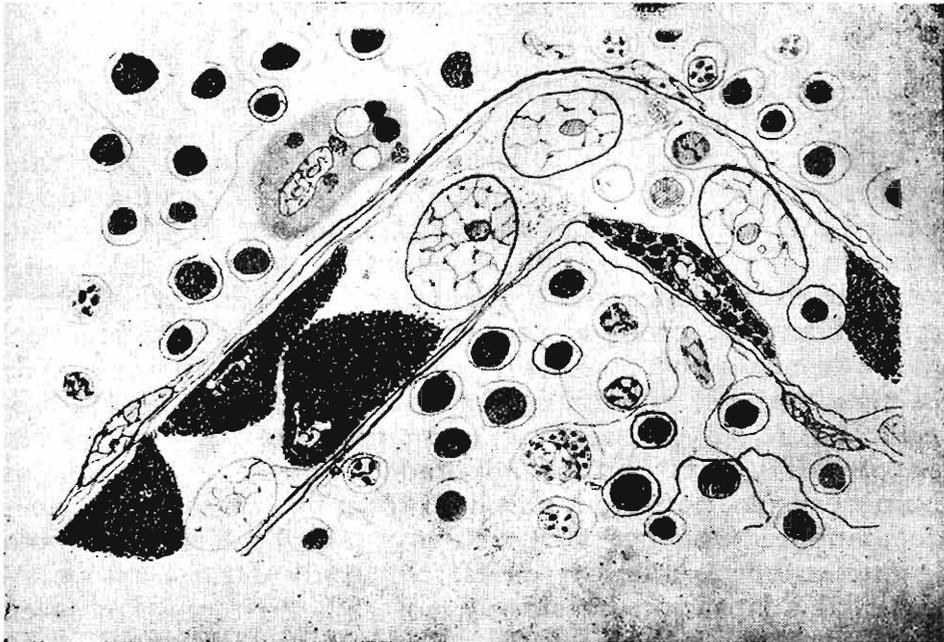


FIGURA No. 2.

Esquema de un capilar de un ganglio linfático. (Caso M. H.) Se han representado fielmente numerosas células endoteliales cuyo citoplasma está íntegramente invadido por la *Bartonella bacilliformis*, en alguna se puede apreciar numerosas microcolonias en el seno del mismo. Muchos de los elementos endoteliales están considerablemente hipertrofiados, con el núcleo muy voluminoso y aparente, en ellas apenas es posible ver al virus, son en todo análogas a las células que se observan en muchos capilares de los botones verrucosos.

porcionaron con ello la prueba a d - o c u l o s de la discutida unidad entre la Fiebre de la Oroya y la Verruga Peruana. MAYER, WERNER y DA ROCHA LIMA, (25), describieron inclusiones endocelulares, semejantes a *clamidozoarios*, en los endotelios de los verrucomas. P. WEISS, (20) MARQUES DA CUNHA y MUÑIZ, (26), ALDANA, (18), etc., confirman tales resultados. Sólo queremos hacer mención que es muy característica la hipertrofia reaccional de algunos elementos endoteliales del botón verrucoso que *hacen recordar en todo a las células endoteliales que se observan durante la fase aguda, en la etapa final de la destrucción endocelular del parásito.* (Ver figura 2.)

DISCUSION

En la Enfermedad Grave, Anemia Infecciosa de CARRION, hemos podido demostrar de una manera constante que paralelamente a la h e m o d i f u s i ó n sanguínea del parásito había una invasión proporcional de la célula endotelial por la Bartonella. Como en el Tifo Exantemático "la hemodifusión depende largamente del número y de la importancia de los focos intracelulares donde exclusivamente crece el parásito". "En la evolución del proceso tifoso se encuentra, pues, un proceso infeccioso de células con descarga explosiva en la sangre", KUCZYNSKI. *La Rickettsia mas que la Bartonella* parece ser un virus muy adaptado al medio endotelial, los humores sólo permiten una vida precaria y son incapaces de mantener una pululación tan grande de gérmenes como la que se puede admirar en la faz aguda de la Bartonellosis. Tal adaptación ha sido demostrada *in vitro* en las Rickettsias por KUCZYNSKI, (27), PINKERTON, (28), etc., y en las *Bartonellas* por PINKERTON (29) y nosotros hemos visto *gran multiplicación endocelular del virus y muy discreta en el ambiente externo por más rico que éste sea.* No es de extrañar que frente a la imposibilidad de reproducir artificialmente un medio con las *características endoteliales* los

cultivos de Rickettsias sean extremadamente difíciles y los de Bartonellas insuficientes, el mejor parece ser, para estas últimas, el medio de cultivo ideado por BATTISTINI y NOGUCHI.

Rickettsias y Bartonellas son parásitos *endoteliotropos*, si se puede permitir tal término, y colonizan el mismo sistema celular; los trabajos de KUCZINSKY, (30-36), WOLBACH, (37), (38) MATARO NAGAYO, (39, 40), etc., para las primeras permiten tal aseveración.

Se ha sugerido que el citoplasma de la célula endotelial es el "*locus melioris multiplicationis*" de los gérmenes Rickettsioides. ALDANA, (18), es de este parecer en lo relativo a la Bartonella y tal hecho como hemos visto anteriormente es cierto, pero la existencia de modalidades en la infección, invasiones discretas o mínimas sugieren que en estos casos, más que la pérdida de ingredientes endocelulares necesarios para mantener la vida del virus, hay un proceso de regulación de índole más dinámica y que es requisito indispensable para que una intensa invasión se realice, además de un medio óptimo para el desarrollo, un factor más biológico, *de menor resistencia*.

La estricta adaptación al citoplasma de célula endotelial se desvía un tanto en la *Derma-centroxenus Rickettsia*, agente causal de la Fiebre de las Montañas Rocosas, germen capaz de multiplicarse en la fibra muscular lisa, y, tanto en el vector WOLBACH (38), como en los cultivos de tejido, PINKERTON y HAS, (41), en los núcleos de las células de los tubos de MALPIGHIO y mesenquimales respectivamente. NICHOLSON, (42), había señalado ya la posibilidad de tal acontecimiento.

Tanto en los TIFOS como en la ENFERMEDAD DE CARRION a medida que es más temprana la investigación de los agentes hay mayores posibilidades de ponerlos en evidencia. "In the early lesions minute paired parasite is found in large numbers in endothelial cells and in smooth muscle of the media". "...in enormous numbers in smooth muscle cells, and these forms are comparable in

size to the intranuclear forms in ticks", WOLLBACH, (38). Paralelamente a la infección celular se realiza la hemodispersión del parásito, fenómeno en todo similar a lo que sucede en la Enfermedad de CARRION. (Parece que RICKETTS vió en la sangre el germen al cual dió su nombre, un viejo trabajo de ANDERSON, (43), parece corroborarlo.) En la Fiebre Quintana: "Su hallazgo en la sangre circulante está en estrecha dependencia con el curso de la enfermedad"... "en los ataques paroxísticos y al principio del acceso la *Rickettsia Wolhynica* es regularmente hallada y disminuye y no es posible encontrarla al fin del mismo, menos aun en los intervalos". P. JUNGMANN, de cuyo libro *Das Wolhynische Fieber*, hemos extraído las notas anteriores concede al hallazgo en la sangre circulante *Valor diagnóstico*. De una manera general en las infecciones por gérmenes del tipo de las Rickettsias, cuya sistemática llena de dificultades ha sido intentada, entre otros, por A. DO AMARAL y J. LEMOS MONTEIRO, (45), en los primeros estadios y aun en la incubación hay inundación del torrente sanguíneo por los parásitos, cuando la célula "cuna y sepulcro" de los mismos reacciona la virulencia de la sangre disminuye o termina por desaparecer, KUCZYNSKI, (36), ROCHA LIMA, (46), D. OLMER y J. OLMER, (47), etc. No son pocas las enfermedades producidas por microbios de *habita*t similar en la patología humana y animal Leishmaniosis, Lepra, Tuberculosis, virus del fibroma de SHOPE (48) y aun los paludismos animales en su "fase E", (49). etc., etc., pero que difieren notoriamente de las Tifo-Exantemáticas. No sucede lo mismo con aquella causada por la *Rickettsia erumina*nti *um* agente de una infección, frecuentemente mortal, del ganado estudiada por COWDRY, (50), el virus, de fácil coloración, no es susceptible de cultivarse en medios artificiales, invade los endotelios de los vasos sanguíneos y las células albergantes, no parecen sufrir vitalmente, salvo la distensión que es necesaria para contener su creciente contenido, cuando la incubación ha pasado, por ruptura de la célula ingresa a la circulación, la sangre es virulenta durante el fastigium y hasta 6 días

después de ida la fiebre; el título del trabajo de COWDRY es ya suficientemente explicativo: "The multiplication of *Rickettsia ruminantium* within the Endothelial Cells of infected animals and their discharge into the Circulation", y las ilustraciones que lo acompañan terminan de dar idea de la notable similitud en el comportamiento que existe entre la *Bartonella* y este germen *Rickettsioide*.

Cuando la reacción celular se produce las alteraciones que sufren en su aspecto formal las *Rickettsias* las hacen similares a "gono oder meningokokkenartige Quellformen", KUCZYNSKI, (36). M. NAGAYO las compara a las "Involutionen formen von Pestbazillen", (39-40); igualmente han descrito la resolución en fino granulado azurófilo. Respecto a la inmunidad, —en lo que en ella hay de local y celular— una experiencia elegante del último de los autores citados es singularmente demostrativa. (40).

Aunque no desconocemos que la categoría cantidad es siempre discutible cuando se la erige como árbitro final y decisivo en la interpretación de fenómenos de índole biológica, basados sólo en lo poco por nosotros observado, afirmamos que en los casos en que la *Bartonella bacilliformis* desencadenó un proceso de consecuencias, muy frecuentemente seguido por la muerte, la cuantía del parasitismo fué o había sido, en algún momento de la infección, considerable. No ignoramos que el factor sujeto es primordial y tanto que, en perjuicio del germen, podemos decir que la *Bartonella* sólo es agente causal r e l a t i v o de la Enfermedad Aguda conocida con el nombre de Anemia Grave de CARRION, pues si bien es cierto que no existe tal proceso sin *Bartonella* ésta no conduce inexorablemente a tan grave estado. Entre las múltiples formas de infección posibles están aquellas, concretas, que motivan este trabajo y a las que nos referimos capitalmente.

La *Bartonella* para dar lugar al cuadro clínico que caracteriza a la Anemia Infecciosa Grave requiere una colonización e invasión grande de la célula endotelial y difiere notablemente de aquellos gérmenes que son capaces de desencadenar un proceso patógeno similar, en gravedad, sin necesitar de tales propiedades. Poco sabemos si

existen diferencias originales en la virulencia de la Bartonella; sólo se puede anotar que en determinadas localidades son frecuentes los cuadros agudos y en otros se adquiere muy principalmente la "Enfermedad Crónica".

La Anemia Infecciosa Grave de CARRION con el cortejo de síntomas y signos que la caracterizan transcurre precisamente durante el tiempo que el organismo emplea en reducir, en pocos días, el número de los parásitos desde un nivel variable, siempre importante hasta la Inapariencia histobacteriológica, y la muerte sobreviene, en la gran mayoría de los casos, cuando las Bartonellas ya estaban en vías de desaparecer al examen directo de la sangre y en los que tal sucedía cuando aun las células endoteliales se hallaban densamente pobladas el examen histobacteriológico demostró siempre un intenso trabajo de destrucción. Este hecho no es el único en la Patología Infecciosa ni está desprovisto de interés teórico el que, en último término, una dolencia se deba precisamente a la reacción orgánica cuyo resultado final no siempre conduce al éxito, pero cuya intención telcológica es evidente.

P. JUNGMANN en 1919 atribuía los síntomas en la Fiebre Quintana "a la acción tóxica del virus", la Rickettsia Wolhynica, cuya presencia o ausencia hemos visto que tiene relación con los accesos paroxísticos habituales en el curso de esa Enfermedad y agrega: "Nosotros comparamos lo que aquí sucede con las paroxysmalen Toxinen de que ha hablado SCHILLING refiriéndose a la Malaria". Posteriormente KUCZYNSKI (36) tratando del mismo grupo de Enfermedades Tifo-Exantemáticas precisa que la destrucción del virus no es inocua y produce un cuadro de intoxicación similar al envenenamiento histamínico, y no se refiere a la liberación de sustancias producidas por la acción o actividad del parásito sino por aquellas originadas por la "propia destrucción del virus", y serían en último término las "biogenen Aminen" las responsables. "Si se admite que la formación de endotoxinas depende de la escisión de productos tóxicos por la desintegración albuminoidea de las bacterias, la formación de gránulos en la

bacteriolisis podría considerarse como el primer estadio observable al microscopio de un proceso progresivo que conduce, no solamente a la destrucción bacteriana sino también a la descomposición de las sustancias tóxicas que ella contiene", PFFIFFER y BESSAU. "Según esta interpretación la intoxicación por endotoxinas se produciría siempre que tenga lugar una intensa destrucción bacteriana" LOEWIT (51).

"En contraste con las llamadas enfermedades a virus, en el Tifo no hay una penetración prácticamente absoluta de los sistemas del organismo capaces de sostener la vida del virus", KUCZYNSKI (21). En ciertos casos estudiados, (M. H. P. E. y A. Q.), sobre todo en M. H. que

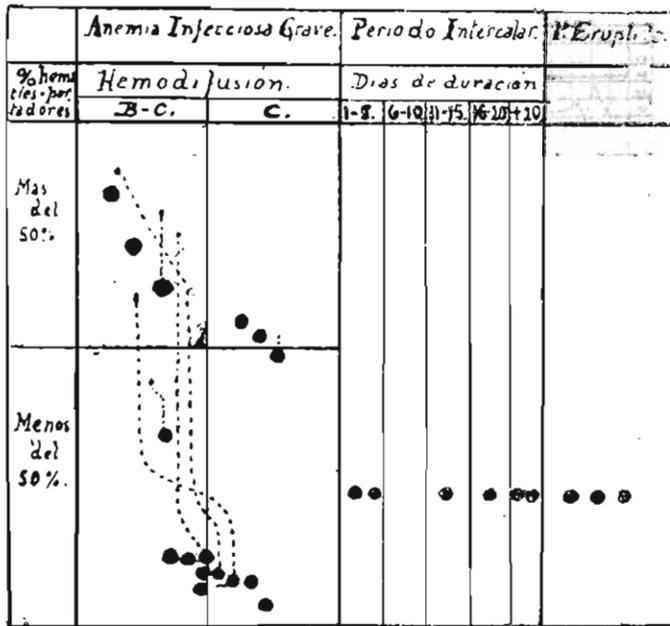


FIGURA N° 3.

Se ha anotado los diferentes momentos de la evolución de la enfermedad en que murieron los que han permitido, en parte, realizar este trabajo. En el rectángulo superior izquierdo, se hallan los fallecidos con mayor número de "formas fundamentales" de la Bartonella en la sangre circulante, en ellos se demostró siempre la presencia de una intensa colonización del sistema endotelial. La simple observación del esquema nos dispensa de mayor explicación; sólo recalcamos la gran frecuencia de la muerte en las etapas finales de la hemodifusión del parásito; en todos estos casos, menos en uno, se comprobó la acción de un germen añadido. Las líneas de trazos cortos indican la evolución del síndrome hemoparasitario: reducción numérica y alteración formal.

falleció en el momento de gran hemodifusión, etapa por la que atraviesan muchos enfermos que mueren más tarde cuando el parasitismo ya se ha limitado muy considerablemente, Figura N° 3, pudimos observar una invasión enorme del sistema endotelial del que da idea aproximada la microfotografía N° 3. No es esta la única diferencia que existe entre la Verruga Peruana y el Tifo Exantemático ni es tampoco la única característica que tiene de común con las enfermedades producidas por gérmenes no visibles. De no haber una explicación más plausible la diferencia cuantitativa en la hemodifusión de los parásitos entre la Enfermedad de CARRION y los Tifos estribaría esencialmente, *en la desigual penetración del sistema celular por*

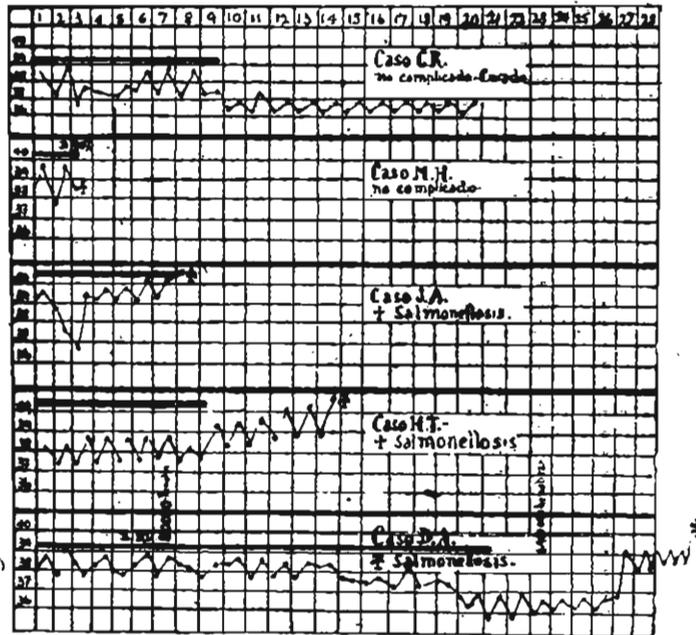


FIGURA No. 4.

Diagrama en el que se aprecian diferentes curvas térmicas de sujetos atacados de Bartonellosis aguda.

C. R. Ingresa al hospital con numerosas Bartonellas visibles en la sangre, termina la hemodifusión del parásito (marcada con una raya horizontal) y la fiebre así como los síntomas (más importantes desaparecen; pocos días después solicita su alta. Otros enfermos que hacen un cuadro parecido retornan debido a síntomas discretos que terminan con el brote de las verrugas.

Continuación de la leyenda de la Fig. 4.

M. H. muere a los dos días de haber ingresado al Hospital con abundantes parásitos en la sangre, muchísimos de ellos típicas "formas fundamentales". La colonización de los endotelios por la Bartonella fué notable. No se pudo en ningún momento aislar ni demostrar la acción de un germen secundario.

J. A. muere cuando en el último día de su vida sólo había un escasísimo número de parásitos. La existencia de un proceso intercurrente fué demostrada.

En H. T. termina la hemodifusión del parásito y el enfermo continúa presentando síntomas de gravedad creciente, muere pocos días después por acción del germen simbiótico que había originado lesiones muy graves. D. A. ingresa al Hospital en grave estado, 800.000 hematíes por mm³, la hemodifusión del parásito persiste muchos días y al terminar ésta el enfermo mejora y tanto que se le permite levantarse en las tardes; el cuadro hemático tiende a restituirse, pero súbitamente se implanta un proceso que termina con la vida del enfermo en pocos días.

los agentes causales respectivos. Como hemos mencionado anteriormente la Enfermedad Aguda dura hasta la desaparición aparentemente total de las Bartonellas, *en los casos en que ésta ha transcurrido sin incidentes o éstos se han presentado posteriormente, la desaparición de los parásitos de la sangre marcó el momento de remisión, a veces brusca, de los síntomas más alarmantes ingresando el enfermo a la convalecencia.* Ver Figura 4. Pero muy frecuentemente en las etapas finales de la hemodifusión del parásito, cuando la reacción celular había terminado casi con las Bartonellas es que sobrevino la muerte. No carecen de interés las investigaciones de LEVADITI, (52), quien estudiando experimentalmente la encefalitis, herpes y rabia llegó a las siguientes conclusiones que transcribimos: "Il s'agit donc, en l'espece, d'un processus tendant a la destruction in situ du germe, condition sine qua non de la guerison de la infection neurotrophe"... Il est possible qu'au cours d'une infection a virus neurotrophe, la mort survienne a un moment ou les reactions inflammatoires de l'encephale (reactions a caracteres nettement defensifs) aient determine une destruction complete du germe inocule." "S'il est ainsi, il y a lieu d'admettre que reactions de defense réussissent parfois a steriliser le nevraxe, tout en occasionnant, par leur localisation et leur intensité, la mort de l'animal". "Nous avons appelé ces processus *neuro-infections mortelles auto-sterilisables*, que l'on pourrait opposer aux infections inapparentes de CH. NICOLLE". Ulteriores investigaciones demuestran que no siempre se puede hablar de "esterilización completa", que el material avirulento podía tiempo después de guardado en glicerina devenir nuevamente infectante. (PIERDREAU). Otros trabajos, de OLITSKY, LONG y RHOADS, permiten concluir a HAUDROY, (53), "Il n'y a pas eu de sterilisation vrai du virus, il y avait uniquement des techniques trop peut sensibles". La similitud de estos *fenómenos biológicos* con lo que sucede en la Enfermedad de CARRION nos parece evidente.

Con toda probabilidad la incubación del proceso Bartonelósico se realiza por la invasión, silenciosa al principio, del sistema celular y el cuadro clínico parece determinado.

sin que se conceda valor absoluto a tal aseveración, por el nivel alcanzado por el virus cuando se inicia la reacción; los diferentes momentos en que se limita la colonización daría lugar a los innúmeros cuadros pre-eruptivos: Enfermedad aguda, "equivalentes" de la misma, leves trastornos o erupción en perfecta salud aparente y que no son otra cosa que las manifestaciones clínicas de un proceso que culmina con la adquisición de un estado inmunitario cuya expresión *visible* es el Verrucoma.

Rebasado el límite de tolerancia individual hacen su aparición los primeros síntomas de la infección y ya KUCZYNSKI, refiriéndose a la Bartonellosis Humana ha escrito: "Uno de los signos clínicos más interesantes de la destrucción del parásito parece ser el REUMATISMO VERRUCOSO". Y es a medida que continúa o se incrementa el ritmo de la misma, con la consiguiente acción de los productos de desintegración, que el sujeto presenta el cuadro clínico que caracteriza a la Anemia Infecciosa Grave muchos de cuyos síntomas y signos traducen un estado que es primordialmente TÓNICO. A continuación hacemos una sucinta enumeración de los datos clínicos más importantes que proporcionan los enfermos en estas condiciones: sub-icteria, piel y mucosas pálidas, sudores que en estados terminales o graves suelen ser profusos: cefalalgia, artralgias, mialgias, temblores, a veces convulsiones, fiebre alta, remitente, delirio, ansiedad y angustia en ocasiones penosísima, no rara vez verdadero t i f o . Disnea, taquicardia, pulso filiforme, astenia, anorexia y sed; lengua seca, náuseas y vómitos, etc., es casi constante una micropoliadenia discreta, trazas de albúmina en la orina, etc., etc. En varias ocasiones hemos visto morir a los enfermos con los cuadros clínicos más dispares y tan súbitamente que ha sorprendido al personal del servicio; en estos pacientes muy frecuentemente se encontró abundante número de hematies portadores de elementos microbianos degenerados. (Casos L. R., N. B. y M. G.)

La enfermedad transcurre a veces en tan corto número de días que los enfermos llegan a la autopsia en buen estado de nutrición aparente. Frente a este cuadro infeccioso y la procedencia del enfermo certifica el diagnóstico

el fácil hallazgo de las Bartonellas en el examen rutinario de la sangre, el cual permite apreciar a la vez una anemia intensa y presencia de elementos cepas; no es raro hallar células de morfología tal que pueden dejar en suspenso el juicio del más experto hematólogo. Anemia e inundación del torrente circulatorio por elementos inmaduros pueden ser muy discretas en el momento en que el enfermo se presta a la investigación, y no siempre hay correlación estricta entre estos fenómenos y la sintomatología que acusa el paciente. Una de las "acciones farmacológicas", (TOPLEY), más típicas de la Bartonella sobre la que ha insistido y dado forma el Profesor D. MACKEHENIE, (54-56), es aquella que se refiere al desencadenamiento de la actividad de la célula mesenquimal y consiste en que morfológicamente y en muchos aspectos funcionales hay una actualización de la *potencia prospectiva* de dicho elemento. (Empleamos el término "potencia prospectiva" dándole el significado en que lo usa HANS DRIESCH, (57), quien distingue "valor prospectivo", "prospektive Bedeutung" *destino real* de una célula de "*prospektive Potenz*" *destino posible* de la misma.) Es un hecho que la avivación y retorno embrionario que se puede admirar en el sector mesenquimal en la Anemia Grave es quizás lo más característico y peculiar en la Enfermedad de CARRION aunque en ocasiones tales fenómenos solo se esbozan. Casos E. L. y S. M.

No obstante la activación de la célula mesenquimal se traduce por aspectos formales que muchas veces están muy lejos de la norma, la observación de elementos monstruosos hasta similares a las células de STERMBERG, (58) no es excepcional, microfotografía No. 7.

Una discusión sobre el origen de elementos similares se puede leer en el trabajo de DOWNEY "The origin of the megakaryocytes in the spleen in liver in case of atypical myelosis". Fol. Haematolog. 1930-41-45. El autor concluye en que deben su origen a la acción de sustancias tóxicas irritantes del S. R. E. EMIL EPSTEIN activando el mesénquima con diferentes sustancias, muchas de ellas proteicas, provoca la aparición, entre otras células, de

Histiocytäre Riesenzellen (Células Histiocitarias Gigantes) y aun Megakaryocytenähnlichen. (Megacariocitoides). Beitrag zur Theorie u. Morphologie der Immunität. Virchows. Arch. 1929.—273.—89.

Análogamente el comportamiento general del mesénquima carece de la armonía propia de los fenómenos normales y es evidentemente patológica.

En varios casos pudimos apreciar en diversos órganos activa reacción mieloide, la microfotografía No. 6 muestra un amplio foco de esta naturaleza hallado en el pulmón de la enferma M. H. y en la que se pudo observar y es fenómeno corriente una considerable reacción fagocitaria en el sistema capaz de tal función. Los trabajos experimentales, con los procedimientos más diversos, LEWIN, (59), MALYSCHEW, (60), EPSTEIN, (61), etc. parecen demostrar que los productos de destrucción celular, sueros extraños, proteínas tóxicas de origen microbiano, etc., son capaces de actualizar las posibilidades de la célula mesenquimal; nosotros hemos podido apreciar fenómenos reactivos muy intensos de este género en los animales de laboratorio que habían sido sometidos a repetidas inyecciones intravenosas de suspensiones muy densas de gérmenes muertos; todo parece confirmar las conclusiones de SIEGMUND "La activación del mesénquima no conduce a la sola exaltación de la fagocitosis sino a la neoformación de tejido hematopoyético". PENTIMALLI, (62), de sus estudios sobre la repercusión orgánica de los envenenamientos con proteínas heterólogas termina así: "Existe la posibilidad de producir, por medio de sustancias protéicas introducidas en el torrente circulatorio, una activación anatómica del mesénquima y del sistema hematopoyético en el sentido de una anemia o de una leucemia." TOPLEY refiriéndose a las acciones microbianas dice: "The important point is that some of these studies have shown quite clearly that certain enzymic activations may be effected by dead bacteria... sufficiently serious to derange the local cell-activities". (22).

Es singular la intensa fagocitosis que se comprueba en los sujetos que mueren en la fase aguda de la enfermedad y que, sin duda alguna, realiza una intensa destrucción de

los elementos hemáticos: la noxa actúa como si tuviera la propiedad de exaltar la "ó m m i v o r e n - T e n d e n z" del histocito, pero creemos que si en la Enfermedad de CARRION la fagocitosis es el único medio de destrucción de los elementos circulantes, de no existir otro, no asequible directamente al estudio morfológico, tal mecanismo aunque *muy importante*, como lo ha demostrado el Prof. A. HURTADO, (14), no es en nuestra opinión capaz él sólo de explicar un proceso anémico tan singular. Partiendo de la base al parecer demostrada que la Bartonella no destruye al hematie circulante y dudando que el virus sólo actúe "a través" de la fagocitosis, nos atrevemos a creer en una *acción más directa* del germen sobre el mesénquima, sistema que sufre un *profundo trastorno* en esta enfermedad infecciosa. D. MACKÉHENIE "sospecha una falencia del aparato hematopoyético", (56), P. WEISS, (20), señala que la acción directa o indirecta del virus por medio de sus toxinas sobre los órganos hemopoyéticos parece indudable, análogamente A. HURTADO, (14), cree digno de mención "el efecto inhibitorio que puede tener la infección bartonellosica *per se* o una infección asociada." Las abundantes figuras de división celular, la exaltación de la fagocitosis, hipertrofia, hiperplasia y aun metaplasia mieloide no es sino producto de la "*activación tisular*" suscitada por la noxa y que contrariamente a lo que se podía esperar conduce a una intensa anemia, leucopenia y la aparición en la sangre circulante de elementos inmaduros de todo orden. Parece evidente que precisamente el estímulo que provoca la exaltación del mesénquima no estuviera encaminado a mantener el contingente normal de elementos circulante y que dentro de este estado patológico, entre otros fenómenos, el proceso de maduración, íntimamente ligado al tiempo, mantuviera un ritmo lento o *como si la polaridad rigurosa del fenómeno normal se desviara dando lugar a una manifiesta actividad celular*, pero sin beneficio "periférico", algo análogo a lo que sucede en aquellos casos "en que hallándose indemne la médula ósea puede inhibirse la hematopoyesis, así ocurre en algunas enfermedades infecciosas..." ROSENOW,

(63). La suposición anterior puede ser o no cierta, el caso concreto es que cuando las Bartonellas empiezan a desaparecer el cuadro hemático tiende a la restitución, como dice el Prof. P. WEISS, (20), "como si un freno se hubiera quitado a la hematopoyesis" y lo que es más *tal restitución, tanto cualitativa como cuantitativa, se realiza no obstante la implantación de un proceso infeccioso, ya de por sí anemizante y pese a la existencia de graves alteraciones anatómicas en la médula ósea*, (tifomas); así sucedió en D. A., I. T. y E. L.

Las lesiones degenerativas a que da lugar la Bartonella son bastante características y difieren en parte de aquellas causadas por otros muchos gérmenes, mientras que, verbi gratia, la topografía de las necrosis que se producen en el hígado por la acción de los gérmenes del grupo de las Salmonellas es poco previsible, en el sentido que su ubicación en el lobulillo hepático es en cierto modo arbitraria y parecen ser determinadas al azar, las lesiones alterativas más importantes en las Bartonellosis humanas son *sistemáticas* y no parecen ser debidas a la acción local del germen, precisamente en ellas ausente, sino a un *proceso general*. Las más características son la conocida "*Infiltración grasosa*" central del lobulillo hepático y la "*degeneración fibrinoide*" de los corpúsculos de MALPIGHIO, en el bazo, de esta última, por no ser este el lugar de discutirla, solo haremos una sucinta descripción, consiste esencialmente: en la transformación o impregnación, según la teoría que se acepte, del reticulum propio de los folículos linfoides en o por una substancia similar a la fibrina, que dá las reacciones histológicas correspondientes y tiñe el rojo, en vez de azul por el Azanfaerbung, dicho fenómeno es seguido de una visible y progresiva alteración de las arteriolas del corpúsculo, de la fragmentación de las fibrillas de reticulina, hecho este que se revela por los métodos de impregnación argéntica, y, por fin, paralelamente, picnosis y casi desaparición de los elementos celulares que habitan normalmente dicha zona. Señalaremos de paso que hay cierta similitud entre esta formación así descrita con los "*primaere fibrinoide Netzknoechen*" de ROSSLE; semejante hallazgo en el bazo y más precisamente en los corpúscu-

los de MALPIGHIO es un hecho poco frecuente, y que seguramente no se origina por la acción de los gérmenes secundarios que adulteran habitualmente la Enfermedad de CARRION. La interpretación de análogas formaciones en otros procesos es muy discutida, pero hay tendencia a admitir que es, como piensa ROSSLE, *una reacción del tejido vivo frente a substancias extrañas con el fin de aislarlas*. (En un trabajo reciente de E. BAHRMANN, *Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebe*, Virchows Arch. 1-2., p. 342. 1937, se puede hallar un resumen del estado actual de la cuestión.) Los folículos linfoides del bazo parecen desempeñar un rol muy principal en relación con las substancias normales y extrañas, KUCZYNSKI, (64), y funcionalmente actúan como "*centros de reacción*". (R e a k t i o n c e n t r e n). Son de todos conocidas las lesiones que se producen en ellos en ciertos graves procesos infecciosos o tóxicos: Difteria, Septicemia Lenta, (producida por el estreptococo viridans), en las quemaduras, etc., etc. O. LUBARSCH, (65), LAUROS, (24), W. VOGT, (66), etc.

Como es sabido con gran frecuencia el curso de la Anemia Grave se ve complicado con la aparición o implantación de una infección intercurrente, muy habitualmente debida a un germen del grupo de las Salmonellas.

La explicación de porqué existe una gran *susceptibilidad general* del carriónico para adquirir otras infecciones durante la evolución de la enfermedad aguda, hay casos en que dos o más gérmenes circulan por la sangre de estos enfermos simultáneamente, (Bartonella, Hematozoario y Salmonella), no es fácil pero cabe anotar que es indiscutible que para contraer un proceso bartonellico grave se requiere cierta insuficiencia en las defensas unido a que la Bartonella ocasiona un "*trastorno profundo*" y aun bloquea si se quiere llamar así el sistema celular al que unánimemente se atribuye un rol especialísimo en la Inmunidad, PITALUGA, (17), JUNGEBLUT-BERLOT, (67), etc. Una de las contribuciones más valiosas a este respecto son sin duda las debidas a HANDELL, (68) quien de sus estudios experimentales sobre la "*Farmacología del Sistema Reticulo-Endotelial*" concluye: las substan-

cias proteicas, emulsiones de gérmenes muertos, etc., aumentan la capacidad reactiva del S. R. L., pero esta "Protoplasmaaktivierung" es antecedida por una fase de bloqueo que dura minutos u horas y que es comparable a la "fase negativa" de la vacunoterapia. Estos hechos dada la modalidad del parasitismo en las Bartonellosis agudas quizás expliquen en parte el fenómeno a que aludimos, pero en lo que éste tiene de casi *específico*, en el hecho frecuente de la aparición de un germen simil-tífico es un problema cuya causa ignoramos. (La frecuencia de este "virus de salida" ha merecido varios trabajos. BARTON, (69), ARCE, (70), HERCELLES, (71), etc.)

La "infección lateral" se inserta en la evolución de la enfermedad aguda en una época variable, hay toda una gama en tal ocurrencia. D. A. termina con éxito la fase aguda, que fué muy grave, la anemia llegó a casi 800.000 glóbulos rojos por mm³, termina la hemodifusión de la Bartonella y el cuadro hemático tiende a normalizarse, rápidamente mejora el estado general, se levanta en las tardes hasta que súbitamente parece encenderse un proceso infeccioso que mata al enfermo en pocos días dando la impresión de una "retrocesión" o recaída, el número de hematies por mm³ era superior a 2.000.000. (La retrocesión es un fenómeno que no hemos podido observarlo ni una sola vez en 4 años, en ciertas oportunidades hemos apreciado alternativas en la gravedad y en la densidad de la hemodifusión del virus, como si el proceso inmunitario se realizara por accesos seguidos de una recrudescencia, un esbozo de Wollhynización en la Verruga Peruana, si se permite tal comparación. En las bien documentadas historias clínicas que debemos al Prof. B. MANRIQUE, (72), se puede leer un caso muy típico de tal fenómeno.)

En otras oportunidades después de terminada la hemodifusión hay sólo una discreta mejoría que posteriormente es seguida de una agravación que termina con la muerte; (Caso I. T.) Frecuentemente aun a pesar de no ser visibles las Bartonellas al examen directo de la sangre continúa un grave estado infeccioso realizándose el desenlace pocos días después, 2 en el caso E. L., 5 en el de H. T. *Esto contrasta grandemente con aquellas infecciones en las cua-*

las la desaparición de las Bartonellas es seguida a corto plazo por un estado de progresiva mejoría sólo interrumpido por los síntomas que habitualmente preceden a la erupción verrucosa. Figura N° 4.

La persistencia de síntomas de infección o la súbita aparición de los mismos después de terminada la hemodispersión de la Bartonella, debe hacer pensar en un agente secundario responsable de tales manifestaciones, su investigación casi siempre tiene éxito. Las veces que hemos asistido a un período intercalar no complicado éste ha sido de franca convalecencia, sin embargo, merece el paciente atención médica especial en tales circunstancias y el pronóstico no siempre es bueno debido a la facilidad con que se implantan o aparecen diversas infecciones, paludismo, tuberculosis, tifoidea etc. Débese recalcar el rol de la Salmonella que con gran constancia hace su aparición "dentro" de la fase aguda de la Bartonellosis, y es de todas las infecciones que se suelen añadir al mal de CARRION la más frecuente y de peor significado para el enfermo.

Es habitual que la muerte ocurra precisamente en la etapa final de la hemodifusión de la Bartonella, cuando el número de hematies portadores ha disminuído grandemente y aun están en vías de desaparecer completamente. (Véase Figura N° 3). En tales condiciones las lesiones, refiriéndonos a las producidas por el germen simil-tífico, son incipientes y su hallazgo muchas veces es posible debido a que se prejuzga su existencia, en otras ocasiones están ya muy avanzadas y su naturaleza, número y extensión así como la abundancia de gérmenes habla en favor de un proceso de gran malignidad. Simultáneamente tiene lugar una "modificación de la actividad celular" muy manifiesta, restablecimiento numérico del cuadro hemático, leucocitosis, etc., la reacción leucocitaria neutrófila, muchas veces es considerable, microfagocitosis, (en el sentido de METSCHNIKOFF), granulado tóxico, vacuolas y activo

englobamiento de gran número de gérmenes bacilares, las Bartonellas en las células endoteliales en estos casos son poco precisables como sucedió en S. M. y aun en apariencia ausentes en B. C. La reacción de los elementos neutrófilos no caracterizó a los que hemos considerado como infecciones Bartonellósicas puras. (Como es sabido las diferentes especies bacterianas inducen a respuestas celulares diferentes, algunas desencadenan la actividad de los neutrófilos, microfagocitosis, etc. y otros dan lugar a reacciones conocidas genéricamente con el nombre de granulomas, tal diferencia parece residir en que, las primeramente mencionadas, poseen fermentos líticos que "atacan al tejido y lo matan", KUCZYNSKI, (21), la misma constitución del antígeno parece tener una gran importancia, esto ha sido muy estudiado en lo que se refiere al bacilo de KOCH.)

ODRIOZOLA en sus lecciones clínicas sostenía que "el germen de la Enfermedad de CARRION no es piógeno", (73). D. MACKEHENIE ha insistido en las similares reacciones celulares a que dan lugar las Bartonellas y las Rickettsias, no obstante sus *resultados finales* son diferentes; las manifestaciones dérmicas de los Tifos y las de la Enfermedad de CARRION, que tienen un significado biológico parecido, muestran la mayor "*perfección*" de la respuesta orgánica a la Bartonella. "Por eso, hace un lustro definimos la Verruga Peruana como HISTOCITOMATOSIS ANGIOBLASTICA y ahora formulamos para los Tifos el apelativo sencillo HISTOCITOMATOSIS." "Ambas reacciones despertadas por agentes peculiares, análogas, no iguales" D. MACKEHENIE, (8). Si se acepta que tanto las Bartonellas como la Rickettsias son virus "c i t o t r o p o s" (denominación que dan F. BÉZANCON y A. PHILIBERT, (74), a los ultravirus, con los cuales los gérmenes de que tratamos tiene alguna semejanza), que en el organismo humano se multiplican casi en el mismo sistema endo-celular, medio al cual están muy adaptados, las Rickettsias más que las Bartonellas, que existe un gran parecido en el aspecto formal, así como también en el mecanismo íntimo que desencadena el proceso patógeno, etc., etc., no es aventurado el sinónimo que dió

D. MACKEHENIE a la Enfermedad de CARRION: HEMOTIFO denominación que sirve mejor que ninguna otra para precisar el parentesco y diferencia que existe entre ambas entidades, vecinas en la NOSOLOGIA GENERAL.

La Anemia Infecciosa Grave, proceso agudo, muy frecuentemente mortal, es una forma, felizmente *rara* de la enfermedad si se compara con el número total de Bartonellósicos que ingresan a los hospitales y más aún si se tiene en cuenta la gran cantidad de individuos, habitantes de zonas verrucosas que han sufrido o sufren la infección; el Prof. A. HURTADO, a cuya gentileza debemos algunos datos que damos a continuación, (75), encuentra que en Tornamesa, lugar verrucoso vecino a Lima, el 63% de los habitantes habían padecido o en la actualidad mostraban signos evidentes de infección. Muchas veces la enfermedad aguda es reemplazada por un síndrome "e q u i v a l e n t e", fugaz, en ocasiones duradero, no rara vez confuso e intrincado y del que no siempre es responsable exclusivo la Bartonella. Muy frecuentemente solo se registran ligeros trastornos y no rara vez la erupción de las verrugas es el único y el primer signo de la Enfermedad de CARRION. *Tales no son sino las manifestaciones clínicas de un proceso que muchas veces termina con la adquisición de un estado inmunitario cuya expresión VISIBLE es el Verrucoma.* La existencia de estados inmunitarios "más perfectos" se pueden representar, siguiendo al Prof. D. MACKEHENIE, (5), en el esquema SALUD-INAPARIENCIA-SALUD. El Prof. A. HURTADO, (75), encuentra que de los 53 hemocultivos realizados en los habitantes de Tornamesa, en 7 resultaron positivos y en 3 sujetos no se pudieron obtener datos que hicieran sospechar que alguna vez habían sufrido la infección, en otras palabras "que no habían pasado por la fase clínica", (75).

Toda la gama de aspectos que afecta la infección Bartonellósica, cuyos extremos son Anemia Grave e Inapariencia estriban esencialmente en *otras tantas modalidades en la "relación" entre los elementos que constituyen el complejo xeno-parasitario: Bartonella bacilliformis y Célula endotelial.*

La Anemia Infecciosa Grave se caracteriza por una colonización muy activa del virus en la célula endotelial, existe toda una serie de procesos intermedios entre ésta y aquellos estados inaparentes o latentes en los que se establece una *c o b i o s i s* muy perfecta, sin reajustes notables que permiten mantener asintomático al Complejo no obstante existir descargas periódicas o continuas, generalmente discretas de virus en la sangre que no permiten el hallazgo de la Bartonella por el examen directo, pero que el hemocultivo puede revelar; tales estados a veces duran muchos años, 44 en un caso del Prof. HURTADO, (75). "El período que separa la crisis sanguínea de la aparición de los botones dérmicos, así como las infecciones crónicas o latentes si se quiere, representa en la Verruga Peruana los estados de *l a b i l e i n f e c t i o n o p r e m u n i t i o n* de las infecciones bartonellosicas de los animales" Prof. P. WEISS, (20).

En los casos en que la aparición de Verrugas ha sido precedida por la Anemia grave, esta etapa eruptiva, generalmente benigna de la enfermedad *tiene el significado biológico de una retrocesión, recaída que se realiza en un organismo que ha conseguido un peculiar estado inmunitario a costas de una grave enfermedad y que otros sujetos consiguen más "naturalmente".* Los nuevos intentos de invasión, a veces muy generalizados y con manifestaciones clínicas apreciables, son limitados por la activa y pronta destrucción del virus en el seno de las células endoteliales fenómeno al que acompaña una considerable reacción celular que termina por manifestarse objetivamente en los conocidos y característicos botones verrucosos que el Prof. P. WEISS los considera como una reacción *hiperérgica*, (20). *Parece entonces existir imposibilidad real de que suceda una nueva invasión del sistema celular comparable al que condiciona la enfermedad aguda.* los nuevos intentos son prontamente limitados y la "*explosiva reacción celular*" que suscita la Bartonella conduce a una rápida destrucción del germen, todo culmina con la aparición de las verrugas cuyas características histo-bacteriológicas conocemos que tienen un *doble significado biológico* : a la vez que indican un estado inmunitario expresan que éste no

es perfecto, supone que el Complejo Xeno-Parasitario se inclinó a favor de la Bartonella.

RESUMEN

1. La Bartonella baciliformis es un germen rickettsioide,— endoteliofílico —y muy adaptado al medio endocelular.

2. En la Bartonellosis grave hay una intensa colonización del sistema celular endotelial por el agente causal y paralelamente, como consecuencia, hemodifusión proporcional del torrente circulatorio por el virus.

3. La relación causal entre Anemia Infecciosa Grave y Bartonella baciliformis es difícil de explicar si se prescinde de la acción de substancias tóxicas producidas por la destrucción del virus. La reacción de la célula albergante limita progresivamente el número de los parásitos y es durante este trabajo celular que transcurre la fase aguda de la enfermedad, clínicamente caracterizada por un grave estado infeccioso, tóxico; anatomopatológicamente por particulares lesiones degenerativas; hipertrofia, hiperplasia y reacción mieloide en el sector mesenquimal, quiebra numérica total del cuadro hemático y aparición, en la sangre circulante, de elementos inmaduros de todo orden.

4. Muy frecuentemente la enfermedad aguda se ve complicada por una infección concurrente, habitualmente producida por una Salmonella, cuyo significado es muchas veces decisivo para el sujeto, que desfigura el cuadro anatómico, modifica la respuesta orgánica y agrava el síndrome infeccioso.

5. La Bartonellosis Humana es un ejemplo del rol inmediato que el elemento célula juega en la Inmunidad. Anemia de CARRION, sus equivalentes, erupción verrucosa y latencia no son otra cosa que la expresión de la modalidad actual existente en la relación virus-célula.

BIBLIOGRAFIA

- (1). D. MACKEHENIE y T. BATTISTINI : "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". —
- (2). D. MACKEHENIE y P. WEISS : "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". *Gaceta Méd. Per.* 1926. 18.
- (3). D. MACKEHENIE : "Patolog. de la Enf. de Carrión". Acad. Nac. de Med. 1932.
- (4). D. MACKEHENIE y MAURICIO DAVILA : "Semejanza morfológica y reaccional de la Bartonella con las Rickettsias". *La Ref. Méd.* 1933. 152.
- (5). D. MACKEHENIE : "La Verruga Peruana y la familia Tifo-Exantemática". — *Anal. de la Fac. de Med.* 1935.
- (6). D. MACKEHENIE : "La Enf. de Carrión o la Verruga Per. y los Tifo-Exantemáticos". *La Ref. Méd.* 1935. —199.-203.
- (7). D. MACKEHENIE y J. JIMENEZ FRANCO : "Acerca del mosaico de poderes patógenos de la Bartonella baciliformis". *La Ref. Méd.* 1935. 17.
- (8). D. MACKEHENIE y V. ALZAMORA C. : "Las Lesiones anatómicas en el Sistema Nervioso en la Enfermedad de CARRION". *Anal. Jornadas Neuro-Psiquiátricas Panamericanas.* Lima. 19938.
- (9). E. ODRIOZOLA : *La Maladie de CARRION.* —Paris. 1898.
- (10). R. REBAGLIATI : *La Verruga Peruana.*— Lima. 1940.
- (11). M. KUCZYNSKI : "La Inmunidad Fisiológica". — *La Ref. Méd.* 1937. 262.
- (12). M. KUCZYNSKI : "La Inmunidad Fisiológica". — *La Ref. Méd.* 1937. 271.
- (13). M. KUCZYNSKI : "El cobre y su papel en proceso Carriónico. — *La Ref. Méd.* 1938. -289.
- (14). A. HURTADO, J. PONS, C. MERINO : "La Anemia en la Enfermedad de CARRION". *Anal. Fac. Med.* Lima. 1938.

- (15). J. JIMENEZ FRANCO : "Consideraciones sobre la Enfermedad de CARRION".—*Rev. Estud. Med.* 1938. 3.
- (16). P. WEISS: "Hacia una concepción de la Verruga Peruana". *Anal. Fac. Med.* 1927.
- (17). G. PITALUGA : *Enfermedades del Sistema Retículo Endotelial*. Espasa Calpe. 1934.
- (18). L. ALDANA.—"Bacteriología de la Enfermedad de CARRION". *La Crón. Méd.* 1927.294.
- (19). A. BARTON : "Descripción de los cuerpos endoglobulares hallados en la sangre de los enfermos de Fiebre Verrucosa".—*La Crón. Méd.* 1909-481.
- (20). WEISS : *Contribución al Estudio de la Verruga Peruana*. Lima, 1932.
- (21). M. KUCZYNSKI.—"El problema del Tifo". *Gaceta Per. d. Med. y Cir.* 1938.7.
- (22). W. TOPLEY : *An outline of Immunity*. Londres. Arnold. 1935.
- (23). C. MONGE y P. WEISS : "A propos de l'Hematologie de la Maladie de Carrión" *Rev. Sudamer. de Med. et Chir.* 1930.—6.
- (24). N. LAUROS & H. E. SCHEVER : *Die Bedeutung des Retikuloendothelialsystems für das Streptokokkensepsisproblem*. G. Thieme. Leipzig. 1928.
- (25). M. MAYER, H. DA ROCHA LIMA, H. WERNER : "Untersuchungen über Verruga Peruana". *Munch. Med. Woch.* 1913.-10.
- (26). A. MARQUES DA CUNHA & J. MUÑIZ : "Pesquisas a Verruga Peruana".— *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 1928. 21. 161.
- (27). M. KUCZYNSKI : "Die Kulturen des Fleckfiebervirus ausserhalb des Körpers". *Berl. Klin. Woch.* 1921. 51. 1489.
- (28). H. PINKERTON & M. HASS : "Behavior of *Rickettsia prowazeki* in tissue culture". *J. of Emp. Med.* 1932. 56. 131.
- (29). H. PINKERTON & O. WEINMAN : "Behavior of the Etiological agent within cells growing of surviving in vitro.— *Proc. Soc. f. Exp. Biol. a. Med.* 1937. 27. 587| 591.

- (30). M. KUCZYNSKI: "Über histologisch bakteriologische Befunde beim Fleckfieber". *Zentralblatt. f. Allg. Pathol. u. pathol. Anat.* 1918. 29. 279.
- (31). M. KUCZYNSKI : Idem. Idem. 1919. 30. 25.
- (32). M. KUCZYNSKI & R. JAFFE : Idem. 1919. 30. 194.
- (33). M. KUCZYNSKI : "Leberbefunde bei Fleckfieberkranken Meerschweichen". *Klin. Woch.* 1922. 8.
- (34). M. KUCZYNSKI : "Studien zur Ätiologie und Pathogenese des Fleckfiebers". *Virchows Arch.* 1923. 242. 355.
- (35). M. KUCZYNSKI : "Neue Ätiol. u. Pathog. Untersuchungen in der Rickettsiengruppe Krankheitsforschung", 1903.3.1.
- (36). M. KUCZYNSKI : *Die Erreger des Fleck u. Felsenfiebers*, Berlin. J. Springer. 1927.
- (37). B. WOLBACH : "The Etiology and Pathol of Typhus", Harvard Univ. Press, 1922.
- (38). B. WOLBACH : *Studies on Rocky Mountain Spotted Fever*. Boston. 1929.
- (39). MATARO NAGAYO y col. : "The Jap. J. of Exp. Med. 1932. 56. 145.
- (42). F. NICHOLSON : "Citological Study of the nature of Rickettsia in Rocky Mountain Spotted Fever", *J. of Exp. Med.*, 1923, 37. 21.
- (43). J. F. ANDERSON : *Spotted Fever of the Rocky Mountains*, Washington. 1903.
- (44). P. JUNGMANN : *Das Wolhynische Fieber*, Berlin, J. Springer. 1919.
- (45). A DO AMARAL, J. LEMOS MONTEIRO. — Mem. Inst. Butantan, 1932. 7.
- (46). H. DA ROCHA LIMA: "Die Ätiologie des Fleckfiebers". *Ergcb. d. Allg. Pathol. u. Pathol. Anat.* 1919. 1.
- (47). J. OLMER. D. OLMER : *Fievre Boutonnense*. Paris. Masson. 1933.
- (48). HETZBERG u. THELEN : "Über nachweis u. Vermehrung vorgang des Virus des Schopeschen Kanninchen-Fibroms", *Virchows Arch.*, 1938. 303. 81.

- (49). W. KIKUT : Munch. Med. Woch. 1939. 10.
- (50). E. V. COWDRY : Ver el Texto. *J. of. Exp. Mcd.*, 926. 44. 803.
- (51). M. LOEWIT : *Inmunidad e Infección*. Calleja, Madrid, 1923.
- (52). C. LEVADITI y col. : "Neuro-infections auto-sterilizables" | *Cmps. Rend. a la Soc. de Biol.*, 1928.98. 911.
- (53). P. HUADUROY : *Les Ultravirus*. Paris, Masson. 1934.
- (54). D. MACKEHENIE : "La Eritropoyesis en la Anemia Grave de Carrión". *Anal. Hosp.* 1925.5.
- (55). D. MACKEHENIE : "*Mesénquima y Enfermedad de CARRION*". 1930.
- (56). D. MACKHENIE : "L'anemie dans la Maladie de Carrion". *Rev. Sudamer. de Med. et Chir.* 1932.
- (57). HANS DRIESCH : *La Philosophie de l' Organisme*. Paris, Rivière. 1921.
- (58). EUGEN FRAENKEL : "Linfomatosis Granulomatosa". *Handbuch. d. Speziellen Pathol. Anat. u. Histol.* HENKE-LUBARSCH. Berlin, J. Springer. 1926.
- (59). O. LEWIN : "Vergleichende Beurteilung der Morphologischen Veränderungen in eine Leberbunde bei deren Tamponierung mit gestieltem und ungestieltem Netzlappen". *Virchows. Arch.* 1929.272.31.
- (60). B. S. MALYSCHEW : "Über die Reaktion des Endothels der Art. Carotis des Kanninchens bei doppelter unterbindung". *Virchows. Arch.* 1929.127.
- (61). E. EPSSTEIN : "Beitrag zur Theorie u. Morphol. der Immunitat. "*Virchows Arch.* 1929.273.89.
- (62). F. PENTIMALLI : "Über Chronische Proteinvergiftung u. die durch sie bewirkten Veränderungen der Organe". *Virchows Arch.* 1929.-275.-193.
- (63). G. ROSENOW : *Enfermedades de la Sangre*. Labor. 1936.
- (64). M. KUCZYNSKI : "Nueue Beitrage zur Lehre von Amyloid". *Klin. Woch.* 1923. 16-727.
- (65). O. LUBARSCH : "Milz. Handbunch. d. Speziellen.

- Pathol. Anat. u. Histol." HENKE-LUBARSCH. Berlin. J. Springer. 1927.
- (66). W. VOGT : "Uber Histologische Befunde beim Verbrennungstod". *Virchows. Arch.* 1929.273.
- (67). C. W. JUNGBLUT & J. BERLOT : "The role of the. Ret. Endothel. System in Immunity". *J. of Exp. Med.* 1926.44.129.
- (68). M. HABELL : "Beitrage zur Pharmakologie des R.E.S. Wirkung von Eiweis und Impstoffen". *Virchows Arch.* 1929.273.116.
- (69). A. BARTON : "La Enfermedad de CARRION y las infecciones similtificas. Su diferenciación." *La Crón. Méd.* 1914.603.
- (70). J. ARCE : "Algunas consideraciones sobre las infecciones bacterianas que complican y agravan la Fiebre Grave de Carrión". *La Crón. Méd.* 1915.-641.
- (71). O. HERCELLES : "La Bartonella en el hipodermis y de un modo general en nuestros órganos y tejidos". *Rev. Med. Per.* 1935.80.
- (72). B. MANRIQUE : "El Problema Terapéutico de la Fiebre Anemizante Grave de Carrión". *La Ref. Méd.* 1937.-265.
- (73). E. ODRIOZOLA : *Lecciones Clínicas.* 1904.
- (74). F. BEZANCON & A. PHILIBERT.— *Pathologic Medical.* Paris, Masson. 1935.
- (75). A. HURTADO, C. MERINO y J. PONS : *Informe presentado al Departamento de Med. Exp. del Inst. Nacional de Higiene y Salud Pública.* Lima, 1938.

Microfotografía No. 1.—

Caso. A. Q.—Hígado.—Col. Hematoxilina-May Grünwald-Giemsa.
En un capilar venoso de un espacio porta a la vez que se aprecia una considerable reacción granulomatosa se pueden ver, señalados por flechas los endotelios repletos de Bartonellas.

Microfotografía No. 2.—

Caso. M. H.—Cápsula Supra-Renal.—Col. H. May Grünwald-Giemsa.
Los endotelios de los capilares de la zona glomerular intensamente invadidos por el virus.

Microfotografía No. 3.—

Caso. M. H.—Hipófisis.—Col. Cresylechtviolet.
Esta placa da una imagen de conjunto y una idea general de la gran densidad del parasitismo que sufre el organismo en las infecciones graves.

Microfotografía No. 4.—

Caso. M. H.—Hipófisis.—Col. H. May-Grünwald Giemsa.
Puede apreciarse la completa oclusión de un capilar por el gran volumen que adquieren las células endoteliales debido a su creciente contenido microbiano.

Microfotografía No. 5.—

Caso. P. E.—Riñón.—Col. H.—May-Grünwald-Giemsa.
Los parásitos en los endotelios de los capilares inter-tubulares.

Microfotografía No. 6.—

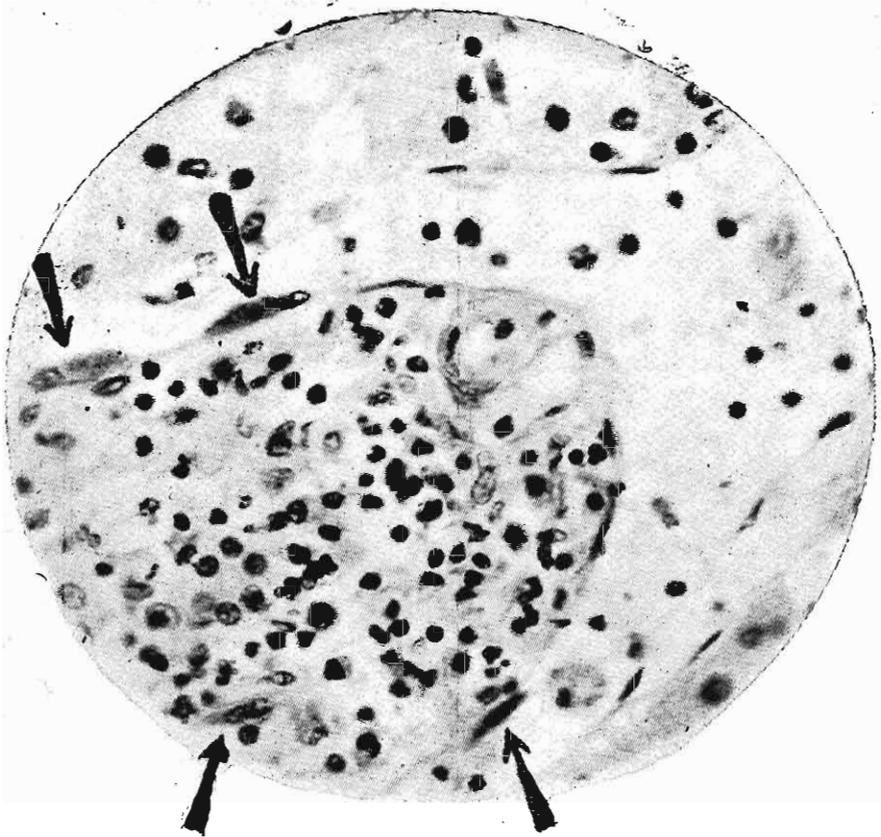
Caso. M. H.—Pulmón.—Col. H.—May Grünwald-Giemsa.
Fotografía destinada a dar una idea del tamaño considerable que pueden llegar a adquirir los focos de reacción mieloide durante la Anemia Grave de CARRION.

Microfotografía No. 7.—

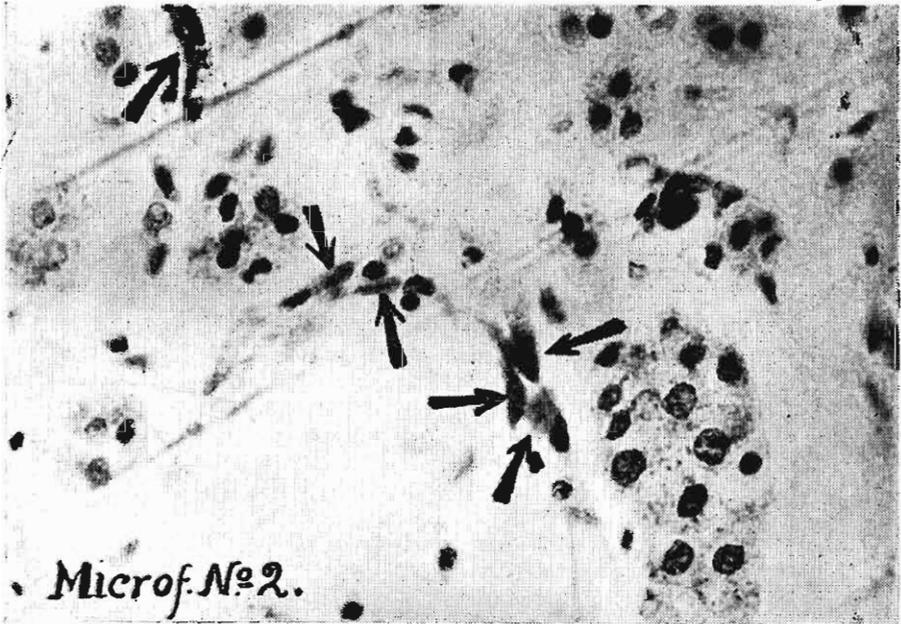
Caso. M. H.—Hígado.—Col. H. May-Grünwald-Giemsa.
Se puede apreciar la considerable hipertrofia de las células mesenquimales, la flecha indica la presencia de una multinucleada

Microfotografía No. 8.—

Caso E. A.—Bazo.—Impregnación Argéntica.
Degeneración fibrinoide de un Corpúsculo de MALPIGHEO, la impregnación argéntica permite apreciar las alteraciones de las fibras de reticulina y las que sufre la arteriola central; el conjunto afecta una forma esférica.

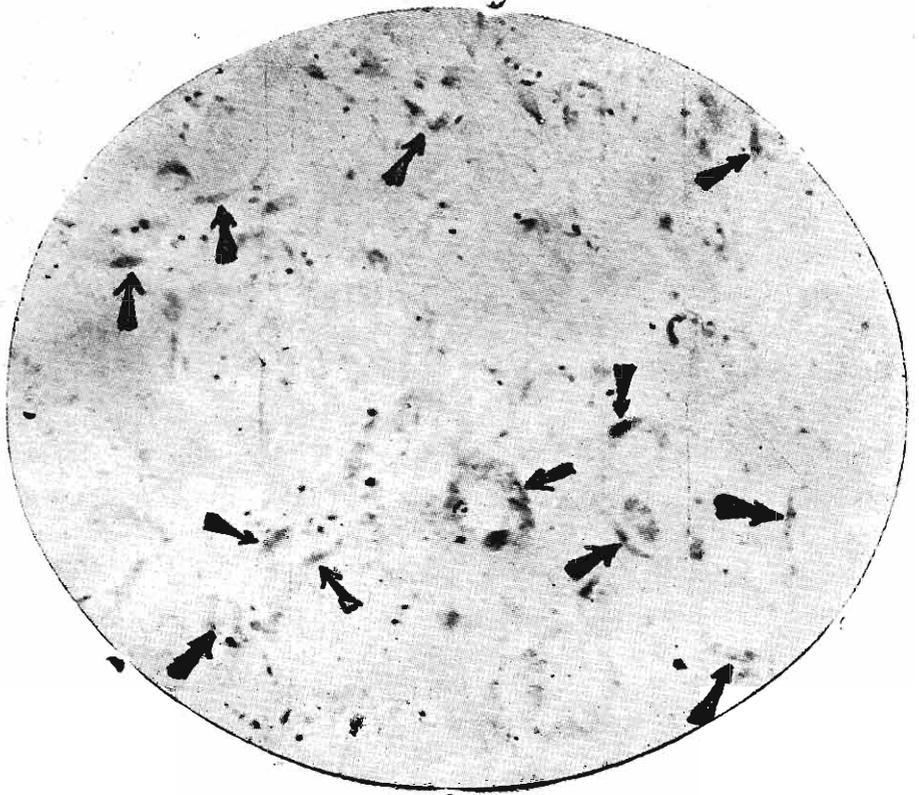


Microf. № 1.

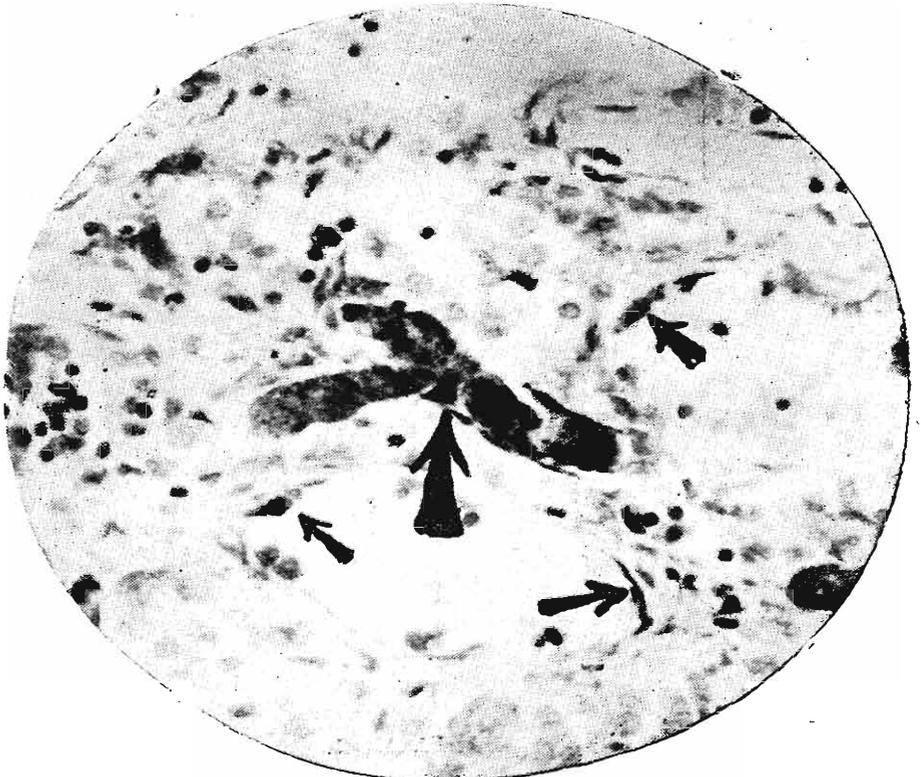


Microf. № 2.

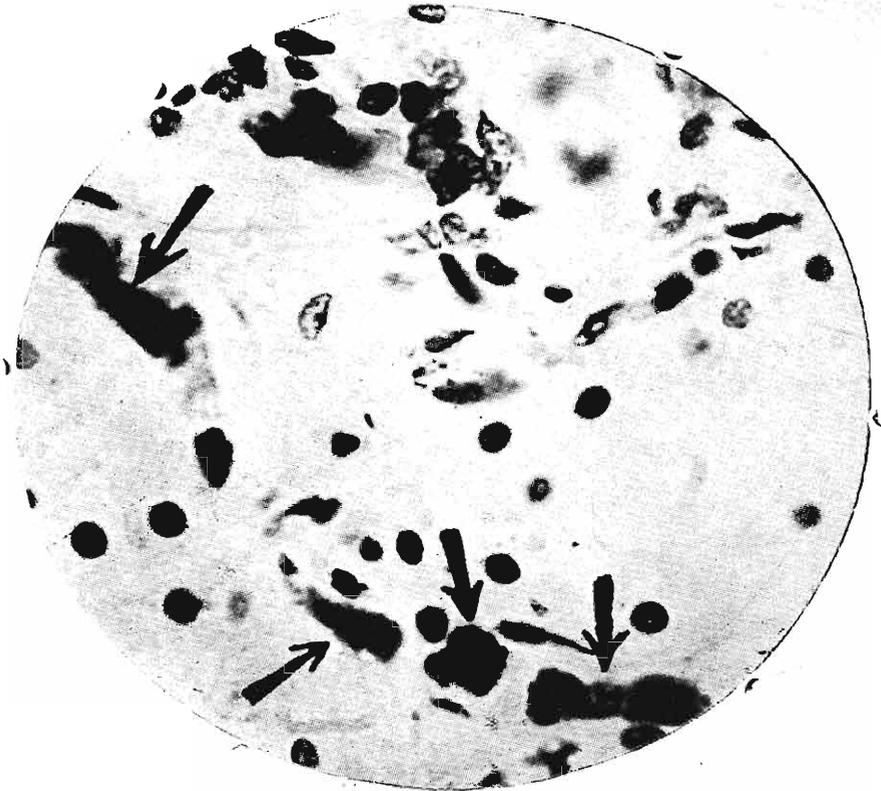
Microf. № 2.



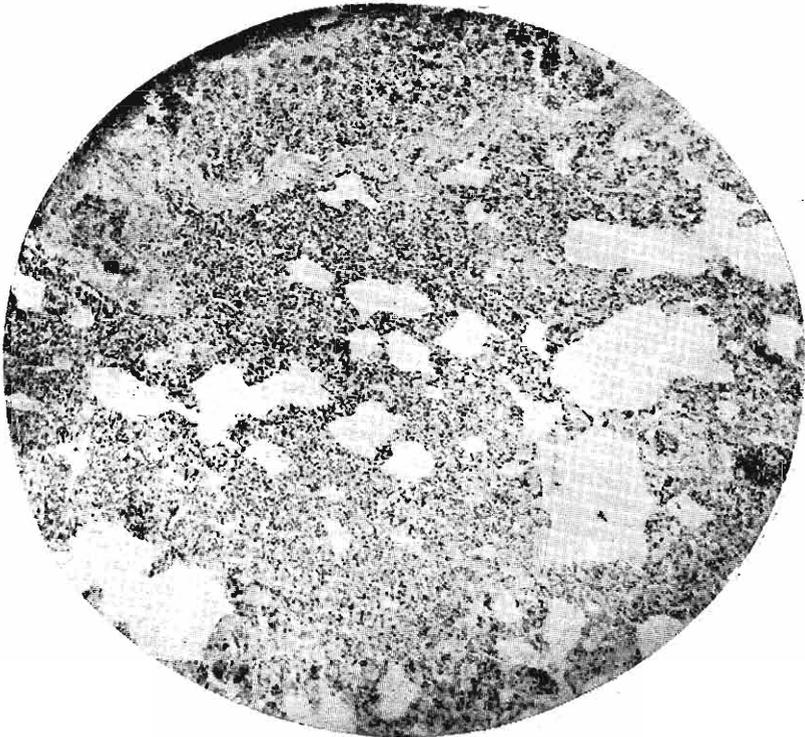
Microf. No 3.



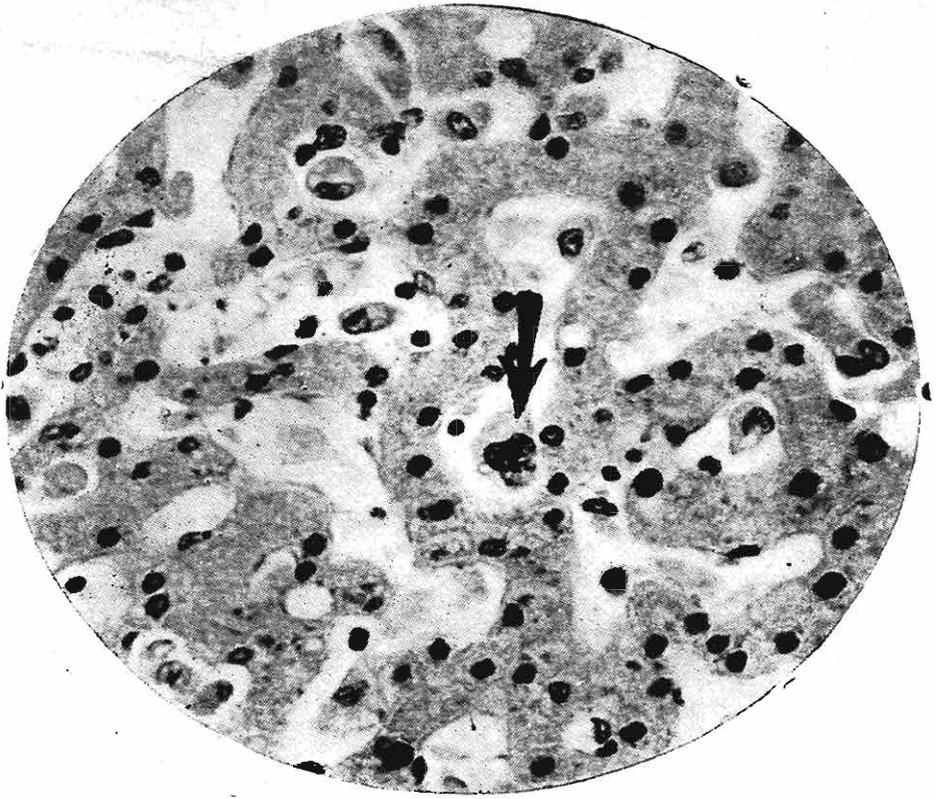
Microf. No 4.



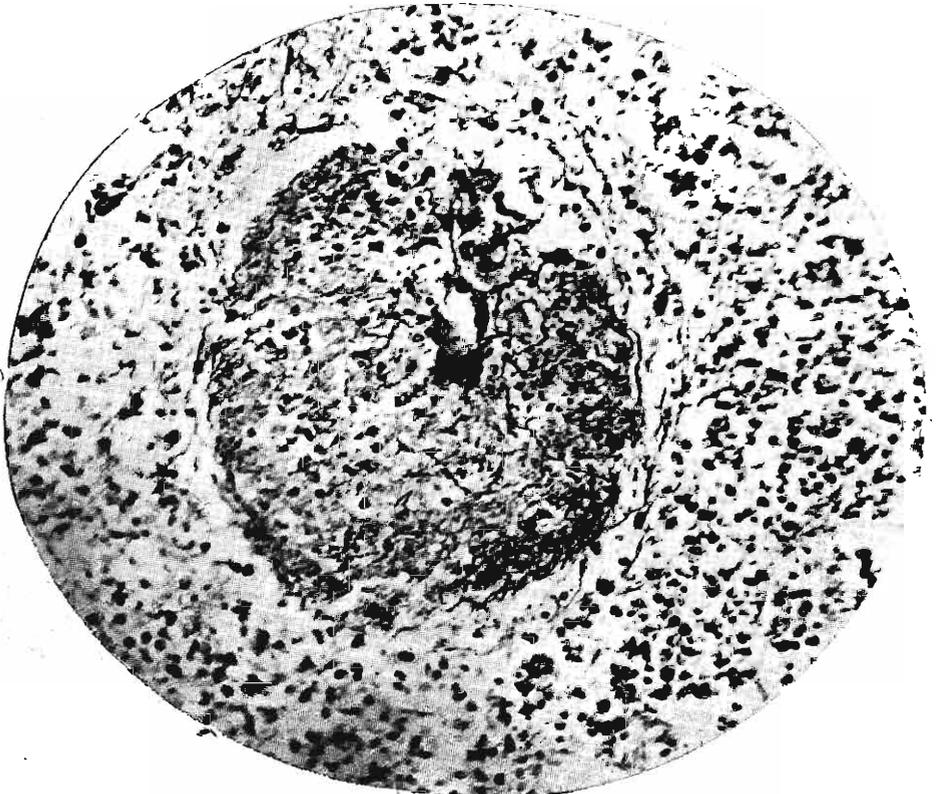
Microf. No 5.



Microf. No 6.



Microf. No 7.



Microf. No 8.