

# CONTRIBUCION AL CONOCIMIENTO DE LA PATOLOGIA DE LA BRUCELOSIS

OBSERVACIONES ANATOMO-PATOLOGICAS EN CASOS MORTALES HUMANOS  
Y ESTUDIO PATOGENICO EXPERIMENTAL

JAVIER ARIAS S.

Jefe de Prácticas de la Cátedra de Anatomía Patológica  
Facultad de Medicina de Lima

## INTRODUCCION

Los trabajos de Bruce (1) en 1887 que identifica el micrococcus melitensis como agente causal de la fiebre de malta, de Bang (2) en 1897 que describe el bacilo del aborto en el ganado, de Evans (3) en 1918 que destaca la similitud entre los gérmenes descritos por Bruce y Bang y señala la posibilidad de que el ganado sea una fuente de infección humana, y de Traum (4) en 1918 que aísla el microbio agente causal del aborto en los porcinos, abren el camino en el conocimiento de una enfermedad hoy mundialmente reconocida.

A partir de estos estudios fundamentales, numerosos investigadores se han ocupado de los diversos aspectos del problema de la brucelosis, denominación introducida por Meyer (5), habiéndose progresado notablemente en campo de la Bacteriología, Clínica, Diagnóstico, Epidemiología y Profilaxis de la Enfermedad. Harris (6) ha hecho un análisis de las contribuciones más importantes en todos estos aspectos hasta el año de 1950.

En el Perú se han realizado también numerosos trabajos sobre el tema. Gutiérrez (7) en 1945 presentó una revisión cronológica de ellos. Posteriormente han aparecido interesantes aportes, siendo de destacar los trabajos de Voto Bernales (8) (9) quién relata casos de mielitis subaguda tardía brucelósica y paraplejías sin lesiones vertebrales. Ubi-lluz (10) discute las deficiencias de los diversos métodos de laboratorio-diagnóstico y estudia el brucelo-diagnóstico intravenoso, encontrándolo

positivo en 11 sujetos con hemocultivos positivos y negativos en 19 controles. Ginocchio (11) en 1949 presenta el resultado de sus observaciones en 30 casos estudiados personalmente en forma completa, señalando interesantes aspectos clínicos antes no relatados. Delgado Febres (12) en 8 casos de brucelosis hace un estudio de la patología hepática por biopsias-punción y pruebas funcionales. En 1950 Santivañez y colaboradores (13) hacen un estudio comparativo de la prueba de aglutinación y del A.B.R. en 84 vacas.

En la actualidad la brucelosis constituye uno de los más serios problemas de salubridad que tiene que afrontar el país pues, evidentemente, la propagación va en aumento. No hay sala hospitalaria de medicina en Lima que no cuente con varios pacientes de esta dolencia.

No obstante la antigüedad del conocimiento etiológico de la fiebre de Malta la patología de la enfermedad sólo ha comenzado a delinearse en los últimos años. Prueba de ello son la falta de descripciones, o los relatos someros sobre la anatomía patológica que aparecen en los tratados clásicos y modernos de patología (14). Esto es debido al comparativamente bajo índice de mortalidad de la enfermedad, y la poca importancia que hasta los últimos años se ha concedido a los estudios patogénicos experimentales.

Se comprende porqué todo estudio anátomo patológico de brucelosis despierte interés.

Lo acabado de mencionar, la oportunidad de relatar aspectos patológicos en humanos que no hemos encontrado descritos en la literatura revisada y el resultado de algunas observaciones sobre la patogenia de la enfermedad en cobayos y perros, que juzgamos de interés, son los factores que nos han movido a realizar este trabajo.

Nuestra exposición la vamos a hacer en el siguiente orden:

#### *PATOLOGIA DE LA BRUCELOSIS HUMANA*

- a) Material y métodos.
- b) Casos clínicos y observaciones anátomo-patológicas.
- c) Discusión.
- d) Comentario.

#### *BRUCELOSIS EXPERIMENTAL*

##### *Estudio en cobayos.*

- a) Patología de la infección con brucela melitensis en el cobayo.
- b) Observaciones serológicas y hematológicas.

- c) Histología de la reacción de hipersensibilidad.
- d) Efecto de la inyección local de gérmenes. La vida intracelular de las brucelas: 1) Material y método, 2) Resultados, 3) Comentario.
- e) Efecto de la reinfección.  
*Estudio en perros.*
  - a) Patología de la brucelosis en el perro. Acción de la esplenectomía.
  - b) Efecto de la inyección local de gérmenes.
  - c) Efecto de la reinfección. Reinoculación intradérmica e intrahepática.

#### SUMARIO Y CONCLUSIONES GENERALES

##### PATOLOGIA DE LA BRUCELOSIS HUMANA

*Material y métodos:* Como base de nuestras observaciones en humanos presentamos el estudio de 6 autopsias de casos fatales de brucelosis, todos ellos procedentes del Hospital Arzobispo Loayza que hemos autopsiado en el curso de los años de 1949, 1950 y lo que va de 1951.

El diagnóstico está basado en el estudio anamnésico y clínico, la reacción de aglutinación en sangre a títulos altos por el método de Huddleson y la verificación bacteriológica post-mórtem que hemos realizado en los casos tercero, cuarto, quinto y sexto, utilizando machacados de hígado, bazo y ganglios linfáticos inoculados a cobayos. En los casos cuarto y quinto comprobamos, además, aglutinaciones positivas en líquido ascítico y pleural.

Los tejidos fueron fijados en formol al 10% e incluidos en parafina o cortados a congelación. Se utilizaron las coloraciones de Hematoxilina-Eosina, Van-Gieson para fibras colágenas, Wiegbert para fibras elásticas, Foot para fibras de reticulina, Gram para gérmenes, Perles para hemosiderina, Giemsa, Ziehl-Neelsen para ácidos resistentes, Sudan III y coloración para sustancia amiloide.

##### CASOS CLINICOS Y OBSERVACIONES ANATOMO PATOLOGICAS:

Caso 1.—M. T. de 50 años. Natural de Andahuaylas. Procede de Lima. Ingresó al Hospital Loayza Pabellón 1. Cama 23, el 19.7.49.

Antecedentes familiares y personales sin importancia. Refiere que hace 30 días comienza a experimentar malestar general, anorexia, cefalea, náuseas, vómitos y fiebre, sudores y escalofríos. Estas molestias le duraron algo más de una semana, cesando por algunos días para luego reaparecer con los mismos caracteres, por lo que ingresa al hospital. A su ingreso se verifica 38.2° de temperatura. Subictericia en las conjuntivas

oculares. Taquicardia. Dolorabilidad a la palpación abdominal. Hígado y bazo dentro de límites normales. Habían 3.020.000 hematíes, 4.500 leucocitos, 61% neutrófilos, 32% linfocitos, 7% monocitos, 28% bastones y 33% segmentados. Bilirrubina total 2.0 mg.%, Van den Bergh directa inm. 1, Cefalina colesterol 4, oro coloidal MacLagan N° 5, fostatasa alcalina 7.3 U. B. Timol en 24 horas 4. Reacción de Huddleson positiva al 1/500; reacción de aglutinación al tífico y paratífico negativas. La hemoglobina 7.80 gr.%. No se encuentra hematozoario en sangre periférica. Proteínas totales 5.8 gr.%.

La paciente permaneció hospitalizada hasta el 7.10.49. Durante este período hizo una curva térmica ondulante. Los primeros 9 días temperatura 38° a 39.2°, luego 9 días afebril, 17 días de oscilación de 37.5°, 38°. Luego apirexia durante 21 días hasta su alta. Además del tratamiento vitamínico y sintomático se le administró sulfas, se le hizo autohemoterapia y transfusiones sanguíneas. Durante su permanencia estuvo quejándose de algias generalizadas, especialmente en los miembros y en el epigastrio, presentando, en veces, vómitos. El peso de la paciente a su ingreso era de 42 kilos y al dársele de alta 39 kilogramos. En los últimos días se aliviaron los síntomas hasta motivar su salida.

Veinte días después (27.10.49) reingresa al servicio por habérsele reagudizado el proceso, presentando: malestar general, náuseas y vómitos alimenticios, edema de los miembros inferiores, disnea de esfuerzo y sensación de alza térmica.

En el examen clínico se anota: enferma pálida, subictérica, aparato respiratorio normal, aparato circulatorio, tonos cardiacos apagados en todos los focos. Presión arterial, Max. 84, Min. 50. Edema de los miembros inferiores. Escara en la región sacra. Radioscopia de torax normal, 2.920.000 hematíes, 7.700 leucocitos, 49% neutrófilos, 20% abastoados, 29% segmentados, 49% linfocitos, 2% monocitos, eritrosedimentación (Cattler) 24 mm. en 60'. En la orina había leucocitos en regular número, algunos aglutinados. La bilirrubina llegó a 8.2 mg.%. total con 7.2 mg.% del tipo directo. Las pruebas de floculación siempre positivas. A su reingreso la paciente está apirética, pero en los días sucesivos hace temperatura entre 37.5° y 38°. La subictericia de las conjuntivas fué aumentando progresivamente hasta convertirse en franca ictericia. El estado general desmejoró ostensiblemente, el peso llegó a 37.5 kilos. La paciente estuvo quejándose de dolores generalizados, insomnio y dificultades para la micción. Se le hizo cateterismo vesical en dos oportunidades. En los últimos días el estado se agravó, aparecieron equimosis en las extremidades. La glucosa era 1.06 gr.% y la úrea 0.20 gr.%; en el penúltimo día tiene náuseas y vómitos ligeramente sanguinolentos. El último acusa intenso dolor en la región abdominal. Durante los últimos días recibió 6 gramos de estreptomina. Fallece el 21.11.49.

*Protoco de autopsia N. A-49-185.*—Autopsia practicada 6.5 horas después del deceso. Cadáver de mujer adulta en mal estado de nutrición: considerable disminución del pániculo adiposo y pobre desarrollo muscular. Sufusiones hemorrágicas en los muslos, antebrazos y en el hombro izquierdo. Edema moderado en los miembros inferiores, más marcado en el derecho. Manchas de hipostasia y difusión cadavérica en la región dorsal. Pequeñas fístulas y cicatrices perianales. En la cavidad abdominal se encuentra líquido amarillo, turbio, con algunos grumos fibrinosos, en cantidad de 1.5 litros. Hay adherencias organizadas a nivel del lóbulo superior en la cavidad pleural derecha. Cavidad pleural izquierda normal. Cavidad pericárdica normal. Laringe, tráquea y grandes bronquios sin alteraciones macroscópicas. Pulmones antracósicos; en el lóbulo inferior derecho hay hipostasia; la superficie de sección del lóbulo inferior izquierdo muestra un foco subpleural de más o menos 3 x 4 centímetros blanquecino, con tractos fibrosos y pequeños nodulillos periféricos. Corazón sin alteraciones macroscópicas. Placas de infiltración de colesterolina en la íntima de la porción distal aórtica. Ganglios peripancreáticos y periaórticos aumentados de volumen, blanquecinos, jugosos en la superficie de sección. Bazo de 15 centímetros

de longitud por 10 centímetros de diámetro transversal, superficie externa lisa, azulada, superficie de sección rojiza con bandas pálidas; en la parte central se aprecia varios focos pequeños de material de aspecto de macilla con paredes netas, bien limitadas del parénquima. Hígado de 2 kilos 500 gramos; superficie externa lisa, rojiza, con punteado alternante amarillento; consistencia algo aumentada; en la superficie de sección se aprecia focos amarillentos, en zonas, confluentes, rodeados de halos de intensa congestión. Vesícula biliar piriforme de 6. ½ centímetros de longitud, conteniendo bilis espesa verde negruzca; mucosa normal. Colédoco y cístico permeables. Ligera ileoectasia en las venas del tercio inferior del esófago. Estómago sin alteraciones macroscópicas. Intestino delgado ídem. Edema de la mucosa en el intestino grueso. Páncreas, glándulas suprarrenales, tiroides sin alteraciones macroscópicas. Riñones fácilmente descapsulables, superficie externa lisa pálida; superficie de sección con placas amarillentas en la cortical; la presión de las papilas deja fluir material lechoso. Pequeños focos hemorrágicos en la mucosa vesical. Utero normal. Quiste ovárico en el lado izquierdo del tamaño de una mandarina, contenido seroso. Trompas sin alteraciones. Edema subaracnoideo cerebral. Las secciones vértico transversales del cerebro (cortes de Pitres) no muestran alteraciones macroscópicas.

*Examen histológico.*—Secciones a nivel de los ganglios linfáticos abdominales muestran en el centro de la mayoría de los folículos hiperplasia de clasmotocitos y de células reticulares; en la periferie de otros y en los cordones linfáticos se ve además de los linfocitos células plasmáticas, polinucleares neutrófilos y ocasionales células gigantes tipo megacariocítico. En los cordones linfáticos se aprecia algunas células en mitosis. Hay notable proliferación retículo endotelial a nivel de los senos, los cuales llegan a presentar la luz ocluida por las células hiperplasiadas.

En el bazo se aprecia que los focos blanquecinos descritos macroscópicamente corresponden a zonas de necrosis caseosa con reblandecimiento reciente central y reacción fibrosa periférica. Rodeando a éstos hay otros más pequeños constituidos por una zona central de necrosis caseosa con fragmentos nucleares dispersos y halo periférico de células epiteloides y linfocitos. Con la coloración de Ziehl-Neelsen se encuentra bacilos de Koch en los focos de necrosis. En el resto de todo el órgano hay intensa congestión. Los senos y la pulpa roja están llenos de hematíes. La mayoría de los folículos linfoides, en especial en la periferia de éstos y en zonas alejadas de los focos caseosos, muestran hiperplasia e hipertrofia de células clasmotocíticas las cuales destacan como nodulillos eosinófilos pálidos.

El estudio realizado en diversas zonas del hígado revela lesiones difusas en todo el órgano. Hay alteración de la estructura lobulillar por intensa congestión. Muchos senos están dilatados y llenos de hematíes, formando, en zonas, lagos sanguíneos. La mayoría de las células hepáticas presentan esteatosis a gota grande o mediana, la cual no tiene disposición zonal especial. Hay también células hepáticas con degeneración turbia, y otras cargadas de pigmento biliar. Numerosos capilares biliares con trombos pigmentarios. En algunos lobulillos se aprecia focos inflamatorios pequeños, densos, circunscritos, intercordinales, constituidos por grandes monocitos, histiocitos y linfocitos los cuales dilatan los sinusoides; en algunos las células monocitarios parecen derivarse del endotelio sinusal. Las células de Kupffer con pigmento biliar en el protoplasma; en la zona de congestión hay algunas fagocitando hematíes. En los espacios de Kiernan hay proliferación de pseudo conductillos biliares, infiltración densa con histiocitos, grandes monocitos, muchos de los cuales presentan núcleo arriñonado o multilobulado, linfocitos y uno que otro polinuclear neutrófilo; numerosos de estos infiltrados presentan figuras de picnosis y cariorréxis; hay también proliferación fibroblástica y aumento de haces conjuntivos. Estas alteraciones se extienden a las zonas perilobulillares comprometiendo desigualmente a los diversos lobulillos. En

algunos espacios porta y zonas perilobulillares hay infiltrados inflamatorios circunscritos, verdaderos granulomas, constituidos por monocitos, linfocitos, numerosos fibroblastos y algunas células epitelioides, preferentemente en la periferie; estos granulomas portales y perilobulillares se insinúan en los lobulillos invadiéndolos parcialmente (Fig. 16). Trombos hialinos en los vasos periportales.

Con las coloraciones para fibras elásticas, colágenas y de reticulina se aprecia que la proliferación conjuntiva perilobulillar se hace a expensas de fibras colágenas y reticulares; rodeando las venas centrolobulillares se observa ancha banda de fibrosis. Por debajo de la cápsula las lesiones de infiltración inflamatoria y de reparación alcanzan su máximo grado observándose imágenes en todo comparables a las de la cirrosis perilobulillar (Fig. 21). Las zonas de proliferación colágena y de fibras de reticulina son más acentuadas allí donde la infiltración inflamatoria actual es menos evidente, apareciendo como si siguiera a ésta.

En el páncreas hay proliferación conjuntiva y moderada infiltración con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas en el intersticio.

En el intestino grueso hay marcada hiperplasia de los folículos linfoides; la mucosa presenta infiltración con grandes mononucleares, y la submucosa intenso edema.

Disociando las trabéculas de la zona fascicular en las suprarrenales e infiltrando la medular hay granulomas pequeños o medianos constituidos por grandes mononucleares, linfocitos, células plasmáticas y raros polinucleares. En diversas zonas la cápsula está invadida con similares células. En muchos cordones fasciculares hay segmentos en completa necrosis licuática alternando con células bien conservadas. Numerosos focos de necrobiosis (Fig. 29).

Los riñones muestran infiltración intersticial con los mismos elementos celulares hallados en el hígado y suprarrenal, formando también, en zonas, pequeños granulomas. La infiltración inflamatoria se extiende siguiendo los trayectos vasculares. A nivel de los tubos colectores los focos de infiltración muestran abundantes polinucleares. En la pared de dos venas se encuentra focos subendoteliales de monocitos y linfocitos. Ocasional glomérulo hialinizado y fibrosado. Degeneración del epitelio tubular, sobre todo, a nivel de los segmentos proximales. Algunos tubos dilatados y con cilindros hialinos (Figs. 25 y 26).

El foco descrito en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo muestra una banda periférica de tejido conjuntivo antiguo y en el centro zona de necrosis caseosa parcialmente fibrosada; inmediatamente por fuera hay alveolos atelectásicos y pequeños focos caseosos. Se encuentra algunos bacilos de Koch en las lesiones necróticas. En el resto del parénquima se aprecia capilares congestionados y, en zonas, edema alveolar.

En el corazón se aprecia fragmentación, tumefacción y homogenización en algunas fibras miocárdicas; congestión capilar, pequeños focos de hemorragia y ligera infiltración intersticial con grandes monocitos.

En el cerebro a nivel de los capilares encefálicos se aprecia dilatación de los espacios de Virchow-Robin, congestión y ligera infiltración perivascular con neutrófilos y eosinófilos; trombos hialinos en algunos capilares.

En los ovarios hay quistes foliculares y cuerpos luteínicos en involución. El quiste del ovario izquierdo corresponde a un cistoadenoma seroso.

En el sedimento del líquido peritoneal se encuentra macrófagos, células endoteliales, polinucleares y linfocitos.

*Diagnóstico anátomo patológico.*—Hepatitis brucelósica con cirrosis en fase inicial. Focos de necrosis y lesiones granulomatosas brucelares en las suprarrenales. Nefritis intersticial. Hiperplasia retículo endotelial esplénica y ganglionar. Encefalitis de grado moderado. Miocarditis leve. Lesiones granulomatosas subendoteliales en venas renales. Perito-

nitis serofibrinosa. Edema de la mucosa intestinal. Nódulo tuberculoso encapsulado pulmonar, en reactivación. Focos tuberculosos antiguos esplénicos, en reactivación. Cistoadenoma seroso simple ovárico.

Caso 2.—A. M. de 23 años. Natural de Matucana. Procede de Lima. Ingresó al Hospital Loayza. Pabellón 8, Cama: 28, el 15.1.50.

Antecedentes familiares sin importancia. Hace 4 años tuvo un embarazo que terminó en parto eutósico. U. R. 21.12.49. En los antecedentes patológicos señala: coqueluche y sarampión en la infancia. "Verruga Peruana" a los 14 años. El 1.2.49 ingresó al Pabellón 3 del Hospital Loayza refiriendo que desde hacía más o menos un año venía experimentando dolor en el hipocondrio izquierdo, fiebre irregular, sobre todo por las tardes, náuseas, mareos y marcada palidez. Posteriormente el dolor se hizo errático, fosa ilíaca izquierda, hipogastrio, fiancos, etc., notando la aparición de un bulto en el abdomen, el cual fué paulatinamente creciendo. En el examen clínico verificaron una gran esplenomegalia. Habían 3.180.000 hematíes, 2.200 leucocitos, 37% segmentados, 19% bastonados, 38% linfocitos, 3% monocitos, 3% eosinófilos, 57.460 plaquetas, 0.4% reticulocitos, 8.95 gr.% HB, 30% hematocrito, 88.7 de volumen glob. m. 26.5 HB glob. m. y 29.8% de conc. HB glob. La bilirrubina total era de 0.8, Van den Bergh directa negativa. Cefalina colesterol 4. oro coloidal N° 5, timol 4. La biopsia de médula ósea reveló hiperplasia de las series roja y blanca, compatible con un cuadro de hiperesplenía. La paciente fué trasladada a un servicio quirúrgico donde se le practicó la esplenectomía el 5.3.49. El examen histopatológico concluye: enfermedad de Banti. Refiere al ingresar al Pabellón 2 (15.1.50) que desde el día de ayer ha presentado vómitos de sangre, roja unas veces y otras de color negro con coágulos, no precisa la cantidad pero después de los vómitos tuvo sensación de vértigo y sudoraciones frías. La hematemesis se presentó en 2 oportunidades el día de ayer, precediéndose de pesadez epigástrica. Sus deposiciones han sido de caracteres normales hasta ayer en el que 4 o 5 horas antes de la hematemesis, tuvo una de color negro. Apetito conservado. Sueño normal. Alimentación normal. En el examen clínico se encuentra una paciente asténica, intensamente pálida, algo disneica, se palpaban ganglios ligeramente hipertrofiados en las axilas. Habían 140 pulsaciones por minuto. Dorabilidad difusa moderada a la palpación abdominal. Hígado dentro de límites normales. Habían 1.500.000 hematíes, 9.500 leucocitos, 62% segmentados, 5% bastones, 32% linfocitos, 1% monocitos, 2.63 gr. de hemoglobina; tiempo de coagulación 7 minutos; tiempo de sangría 1 ½ minutos; tiempo de protrombina 7 minutos, Khan y Mazzini negativos. Velocidad de sedimentación 100 mm. a las 2 horas (Westergreen). Retracción del coágulo a las 17 horas. 150.000 plaquetas por mm.<sup>3</sup>. Menos de 0.50 mgr.% de bilirrubina en sangre. Sangre (—) en heces. Reacción de aglutinación a tífico (H0) y paratífico (A B) negativas. Reacción de Huddleson positiva al 1/200.

Durante los 5 primeros días la temperatura osciló entre 37.5° y 38.8° C., presentándose vómitos de sangre en coágulos y dolor abdominal. En los 3 siguientes el estado general empeoró, la temperatura llegó a 40.4°, el hígado se hizo palpable 2 traveses de dedo por debajo del reborde costal. El 22.1.50 experimentó nuevos vómitos sanguíneos, escalofríos y disnea, falleciendo en la noche.

Protocolo de autopsia A-50-205.—Autopsia practicada 12 horas después del deceso. Cadáver de mujer joven en buen estado de nutrición. En la pared abdominal anterior se aprecia cicatriz operatoria paramediana de 15 centímetros, interesando epigastrio y región umbilical. Manchas azuladas de difusión cadavérica en la región dorsal. Se palpaban ganglios axilares izquierdos el mayor de 2 centímetros de diámetro. En la cavidad abdominal se encuentra líquido amarillo citrino algo turbio, más o menos 1 litro. En la zona esplénica

se encuentra un bazo aberrante, esférico, de 4 x 3 centímetros de superficie externa lisa, rojizo homogéneo en la superficie de sección. En la cavidad pleural derecha hay líquido amarillo citrino en cantidad de 100 cc.; en la cavidad pleural izquierda adherencias laxas en la base. En la cavidad pericárdica líquido en cantidad normal, algo turbio.

Laringe normal. Tráquea y grandes bronquios con la mucosa congestionada. Marcado edema en los dos pulmones.

Cavidad y válvulas cardiacas normales. Grandes vasos sin alteraciones macroscópicas.

El grupo profundo o retroaórtico de los ganglios lumboaórticos, los ganglios de la cadena hepática y los de la esplénica del borde superior del páncreas, considerablemente hipertrofiados, el mayor de 3.5 centímetros, succulentos, congestivos y con focos blanquecinos en la superficie de sección. Ganglios mediastínicos aumentados de volumen, aniracósicos. Ganglios mesentéricos sin alteraciones macroscópicas.

Hígado de volumen normal, superficie externa pálida; algo disminuido de consistencia; en la superficie de sección no se aprecia bien la estructura lobulillar; hay placas con aspecto de degeneración grasa diseminadas en el parénquima.

En la vesícula biliar se encuentran 4 pequeños cálculos negruzcos de pigmento; mucosa edematosa. Colédoco y cístico normales.

En el esófago la mucosa normal, apreciándose venas del tercio inferior algo dilatadas. El estómago está lleno de grandes coágulos sanguíneos; la mucosa sin alteraciones macroscópicas. Hay marcada hiperplasia de las placas de Peyer y de los folículos linfoides en todo el intestino. En el grueso toma el aspecto de moteado blanquecino que salpica la superficie de la mucosa.

Páncreas, glándulas suprarrenales, tiroides, sin alteraciones macroscópicas.

Los riñones fácilmente descapsulables; superficie externa lisa, pálida; en la superficie de sección la corteza aparece blanca amarillenta, tumefacta; la expresión de las papilas deja fluir material blanquecino. En el riñón izquierdo hay una pequeña hemorragia subcapsular. Vejiga con la mucosa bañada con líquido de aspecto purulento.

Utero, ovario, trompas sin alteraciones macroscópicas.

*Examen histológico.*—Secciones a nivel de los ganglios abdominales muestran dilatación de los senos cuya luz está llena de clasmotocitos, células linfoides y polinucleares, o con malla de proliferación reticular; otros más o menos vacuos. En zonas la proliferación forma acúmulos densos en los cuales las células adoptan forma que recuerda a las células epitelioides. Folículos linfoides sin límites netos ni presencia de ordenación en centro germinal linfoblástico y halo de células adultas, mostrando, sobre todo, en la periferie, agrupaciones celulares granulomatosas de células pálidas epitelioides, y grandes monocitos; en algunas hay ocasional célula de tipo megacariocítico. A nivel de los cordones linfáticos la hiperplasia del retículo es muy acentuada viéndose numerosas mitosis. En muchos folículos el contorno no es visible por confundirse con la hiperplasia de los cordones y senos. Algunos de los grandes clasmotocitos tienen dos y tres núcleos. Algunas células tipo megacariocito dispersas en el retículo. Los focos blanquecinos descritos macroscópicamente corresponden a zonas de necrosis. En algunos ganglios hay, además, marcada congestión capilar (Fig. 2).

Cortes a nivel del bazo aberrante muestran senos moderadamente dilatados, algunos llenos de hematies, otros con linfocitos, clasmotocitos y ocasionales polinucleares; en muchos predominan los clasmotocitos. Los folículos linfoides están disminuidos. Las mallas de la pulpa roja presentan hiperplasia del retículo, las células adoptan forma epitelioides entremezclándose desordenadamente con linfoblastos, clasmotocitos y linfocitos, o formando, en zonas, pequeños nodulillos. En algunos de éstos se ve zonas de necrosis (Fig. 8).

En el hígado la estructura lobulillar se ha perdido; las células hepáticas están disocia-

das, sin ordenación trabecular, disponiéndose irregularmente a la manera descrita por Eppinger (15) en la inflamación serosa de grado tercero, la mayoría muestran diversas figuras degenerativas: vacuolización fina del protoplasma, pérdida de la afinidad cromática, picnosis, hialinización protoplasmática y algunas francas necrosis. Se aprecia zonas donde las células hepáticas están muy separadas por abundante edema. Hay moderada hiperplasia de las células de Kupffer. En muchos lobulillos hay infiltración difusa con polinucleares, linfocitos y células de núcleo arriñonado, vesiculoso, protoplasma escaso, algo más grande que los linfocitos; en zonas donde el infiltrado es muy rico en polinucleares las células hepáticas presentan acentuada necrobiosis. En algunos lobulillos hay granulomas constituidos por foco central de necrosis rodeado de células epitelioides, linfocitos, grandes monocitos y polinucleares. En los espacios de Kiernan y perilobulillares hay infiltración densa con los mismos elementos celulares; solo en forma aislada ésta reacción inflamatoria se agrupa a la manera de granulomas. En zonas el infiltrado perilobulillar invade los lobulillos y contribuye a acentuar la desorganización. Hialinización de algunas arteriolas. Con la coloración de Van Gieson se aprecia armazón colágeno laxo en los infiltrados difusos perilobulillares. La coloración para fibras de reticulina revela aumento de éstas en la trama intralobulillar (Figs. 15 y 17).

En el páncreas los acinis e islotes de Langerhans están bien conservados; hay infiltración intersticial leve con linfocitos e histiocitos.

Hiperplasia de los folículos linfoides en la mucosa esofágica; a nivel del tercio inferior el corion presenta focos de infiltración con linfocitos e histiocitos y venas dilatadas llenas de sangre. A lo largo de todo el intestino hay hiperplasia linfóide; muchos folículos muestran zona central de degeneración hialina; infiltración densa de la mucosa con linfocitos y grandes monocitos de protoplasma eosinófilo. No se hizo estudio histológico de estómago.

Secciones a nivel de los riñones muestran túbulos con el epitelio intensamente degenerado al lado de otros más o menos conservados. Ligero espesamiento hialino en algunos capilares glomerulares. Hay densa infiltración intersticial con monocitos, linfocitos y células alargadas de aspecto fibroblástico; en zonas, focos de polinucleares. Marcada descamación epitelial en los tubos colectores.

La mucosa traqueal presenta capilares congestionados e infiltración con linfocitos, eosinófilos e histiocitos.

En los pulmones hay zonas de edema y enfisema alveolar; focos de infiltración intersticial mononuclear; moderada fibrosis e infiltración con linfocitos alrededor de los bronquolos.

En el corazón se aprecia múltiples focos de infiltración intersticial con monocitos y linfocitos a cuyo nivel las fibras miocárdicas están tumefactas, hialinizadas o en necrobiosis; en algunos focos se ve polinucleares (Fig. 27).

En la médula ósea esternal se observa abundantes megacariocitos.

En el sedimento del líquido ascítico se encuentra células endoteliales, macrófagos, linfocitos y polinucleares.

*Diagnóstico anátomo patológico.*—Hemorragia gástrica. Hepatitis brucelósica. Bazo supernumerario con lesiones brucelares. Hiperplasia reticuloendotelial difusa ganglionar. Hiperplasia linfóide de todo el tracto digestivo. Nefritis intersticial. Miocarditis. Litiasis biliar.

CASO 3.—E. P. 47 años. Lavandera. Natural de Lunahuaná. Procede de Magdalena Nueva. Ingresó al Hospital Loayza. Pabellón 1. Cama 25, el 21.1.50. Los datos son proporcionados por el esposo.

Antecedentes familiares y personales sin importancia. A su ingreso refiere que desde hace tiempo se quejaba de dolor lento y constante en el hipocondrio derecho, que se acentuaba con las comidas grasosas. Desde hace 20 días tiene que guardar cama por presentar fiebre elevada, amargor en la boca, náuseas seguidas de vómitos biliosos y alimenticios. Dolor abdominal constante con sensación de ardor. Calambre en las extremidades inferiores. La piel y las conjuntivas oculares se pusieron muy amarillas. Orinas colúricas. Depositiones de aspecto normal. Ingresó a la sala en estado general decaído, con dolor difuso en la región epigástrica, náuseas. Al examen clínico se encuentra enferma en regular estado de nutrición, abotagada, mirada indiferente, no responde a las preguntas. Piel y mucosa fuertemente ictéricas. Pupilas midriáticas reaccionan perezosamente a la luz; labios secos; encías sangrantes. Taquicardia. Presión arterial Max. 9, Min. 4. Borde inferior del hígado a 5 traveses de dedo por debajo del reborde costal en la línea medio-clavicular. Hipocondrio derecho muy doloroso. Bazo dentro de límites normales. Ligero edema maleolar y tibial. Relajación del esfínter anal y uretral. Reflejo osteotendinosos disminuidos. Clonus del pie. Había 3.400.000 hematíes, 8.000 leucocitos, 12% de abastoados, 72% segmentados, 2% monocitos, 14% linfocitos. 0.30 gr.% de úrea y 1.35% de glucosa en sangre. Reacción de Kahn y Mazini negativas. Reacción de aglutinación al úflico y paratúfico negativas. La reacción de Huddleson repetida en varias oportunidades fué positiva al 1/800. La bilirrubina total 15.8 mgr.%, con 3.60 mgr. de tipo indirecto. Sero-proteínas totales 5.40 gr.%, albúminas 2 gr.%, globulinas 3.40%. Fosfatasa alcalina 12.3 U. B. Colesterol total 275 mgrs.%. Pruebas de floculación de la cefalina colesterol, oro coloidal y turbidez del timol positivas 4. En la orina trazas de albúmina y gran cantidad de pigmentos y sales biliares. La repetición de estos análisis dió resultados semejantes. Durante la primera semana la paciente continúa en el mismo estado general, con el sensorio comprometido, dolor difuso abdominal, ictericia acentuada, presentando incontinencia urinaria y relajación del esfínter anal, encías sangrantes y manchas equimóticas en los miembros; la temperatura osciló entre 37<sup>o</sup> y 37.9<sup>o</sup>. Presentó convulsiones tónicas y clónicas, que duraron algunos minutos, en una oportunidad. Desde el día 1.2.50 se le administró aureomicina a razón de 2 cápsulas cada 6 horas por 3 días, y luego 1 cápsula cada 6 horas 9 días, marcándose una ostensible mejoría en el estado general. La paciente estuvo algo lúcida, respondiendo a las preguntas lentamente. El 12.2.50 se discontinuó el tratamiento con aureomicina. En los días siguientes la paciente fué agravándose paulatinamente, el hígado siempre doloroso disminuyó de volumen llegando a no palparse el borde inferior. Sensorio embotado hasta el estado de coma. Ictericia persistente, aunque disminuida. Temperatura entre 38<sup>o</sup> y 39.4<sup>o</sup>. La enferma fallece el 24.2.50.

*Protocolo de autopsia N<sup>o</sup> A-50-241.*—Autopsia practicada 12 horas después del deceso. Cadáver de mujer adulta, en buen estado de nutrición; abundante panículo adiposo. Piel y conjuntivas oculares ictéricas. Por debajo del mentón se aprecia dos exulceraciones de más o menos 2 centímetros cada una, que tienen el aspecto de ampollas abiertas. En el extremo distal de la pierna izquierda lesión semejante algo más grande. Punteado hemorrágico en la pared torácica anterior. Manchas azuladas de difusión cadavérica en la región dorsal. En la cavidad abdominal hay adherencias epiploicas al anexo derecho; borde inferior del hígado 2 traveses de dedo por encima del reborde costal a nivel del hipocondrio derecho; no hay líquido. Cavidades pleurales y pericárdica sin alteraciones macroscópicas. Laringe, tráquea y grandes bronquios normales. Pulmones antracósicos, edematosos en la superficie de sección. Corazón y grandes vasos sin alteraciones macroscópicas. Ganglios linfáticos profundos lumbo-aórticos, aumentados de volumen, el mayor de 2.5 cm. de diámetro, blandos, intensamente congestivos. Algunos gánqlios aumentados tam-

bién de volumen en la cadena cervical profunda del lado derecho. Ganglios mediastínicos antracósicos. Ganglios mesentéricos normales. Bazo de 275 gr. superficie externa lisa, azulada; cápsula engrosada; superficie de sección rojo vinoso con bandas pálidas; no se aprecia la pulpa blanca. Hígado de 1.275 gr. Cápsula con múltiples adherencias al diafragma en la cara superior y algunas epiploicas en la cara inferior (perihepatitis); disminuído de consistencia. Superficie externa con moteado de pequeños foquitos amarillentos y congestivos. Superficie de sección: focos rojizos y amarillentos, difusa y más o menos homogéneamente distribuidos; en zonas se aprecia ligero tinte verdoso en pequeñas bandas. Vesícula biliar con unos 5 cc. de bilis amarillo caoba, fluida; mucosa normal. Colédoco y cístico normales. Esófago, estómago e intestino sin alteraciones macroscópicas. Páncreas, glándulas suprarrenales y tiroides sin alteraciones macroscópicas. Riñones: 160 gramos el izquierdo, 150 gramos el derecho. Intensamente congestionados, rojo vinosos, de cortical tumefacta en la superficie de sección. Utero y anexos normales. En el cerebro hay congestión de los vasos sanguíneos y marcado edema turbio subaracnoideo. A nivel de los surcos frontales y parietales de la cara externa, cisura de Sylvio y surcos de la cara interna de los hemisferios cerebrales, se aprecia nodulillos de exudado amarillo grisáceo dispuestos a manera de rosario, en la leptomeninge. Estos son más numerosos y obstensibles en los lóbulos frontales. La base cerebral no presenta exudado. Ligero enturbamiento de la leptomeninge en la protuberancia, bulbo y médula. A la sección vértico-transversal se observa acentuada repleción vascular (Fig. 33).

*Estudio bacteriológico-post-mortem.*—Se hace una suspensión en suero fisiológico de machacados de ganglios lumboaórticos y de hígado. Se utilizó 4 cobayos normales (Huddieson negativos). Dos fueron inoculados intraperitonealmente con el material de ganglios y los otros dos con el de hígado. Después de 3 semanas aparecieron aglutinaciones positivas a brucelas en todos los animales, las cuales fueron incrementándose hasta llegar al 1/500 en algunos. Al sacrificar los animales se encontró lesiones típicas de brucelosis y se aisló brucela melitensis por cultivos del bazo. Las verificaciones serológicas y bacteriológicas fueron practicadas por el Dr. Gurmendi (Jefe de la Sección de Bacteriología del Laboratorio de las Clínicas de la Facultad de Medicina Lima, Hospital Loayza).

*Examen histológico.*—Los ganglios linfáticos lumboaórticos muestran los senos dilatados, la mayoría llenos de clasmatocitos proliferados, linfocitos y hematíes; en otros se ve abundantes polinucleares. Hiperplasia de los folículos linfoides. Capilares sanguíneos dilatados, llenos de hematíes; algunos con trombos hialinos. Macrófagos fagocitando hematíes. Interesando senos y cordones linfáticos hay pequeños focos de necrosis. Infiltrado de linfocitos e histiocitos en el tejido pericapsular. Con la coloración de Giemsa se aprecia numerosas células cebadas dispersas.

En el bazo hay hiperplasia del retículo con células alargadas o fusiformes de escaso protoplasma las cuales forman, en zonas, mallas densas más o menos circunscritas. Numerosas células de tipo megacariocito dispersas en la pulpa roja. Senos llenos de hematíes y clasmatocitos cargados de hemosiderina o fagocitando hematíes. Folículos linfoides disminuidos en número, con los centros germinales hiperplásicos. Zonas de edema en el armazón reticular.

En el hígado se ha perdido la estructura lobulillar por desorganización de los cordones hepáticos y atrofia de zonas extensas del parénquima. Comprendiendo el área de parte de uno o más lobulillos hay zonas de necrosis roja en las cuales se aprecia sobre un fondo hemático, detritus celulares, restos de trabéculas hepáticas, elementos fibrilares y células fagocitarias cargadas de hemosiderina. Hay otros focos de necrosis sin hemorragia en los cuales no queda sino el esqueleto colapsado del estroma y uno que otro resto de células hepáticas y de revestimiento endotelial impregnadas de pigmento biliar y he-

mático. Al lado de estas zonas necróticas los lobulillos están atrofiados mostrando las células hepáticas todas las gamas de la degeneración protoplasmática: degeneración turbia, micro o macrovacuolar y prominentemente esteatosis a gota mediana o grande que llega a formar globos grasos; capilares biliares con trombos pigmentarios; sinusoides llenos de hematíes. En los lobulillos mejor conservados se aprecia que las lesiones son más evidentes alrededor de la vena central. Hay numerosos foquitos intercordales de reacción inflamatoria circunscrita constituidos por monocitos de amplio protoplasma, linfocitos y células de Kupffer proliferadas; muchos de estos focos destacan del parénquima por la hipercromía de sus núcleos. En los espacios de Kiernan y perilobulillares se aprecia numerosos monocitos, linfocitos y fibroblastos, espesamiento de las fibras de reticulina, marcada proliferación de pseudo conductillos biliares y venas dilatadas, con hialinización de la íntima; escasas fibras colágenas. Trombos biliares en algunos conductos. A nivel de la cápsula de Glisson se observa un contorno ondulado debido a retracción por atrofia y colapso del parénquima; cada entrante está en relación con zona de necrosis roja (Figs. 23 y 24).

El páncreas no muestra alteraciones.

Infiltración moderada con linfocitos y monocitos en la mucosa del estómago; la misma infiltración en la mucosa y edema submucoso en el intestino.

En las suprarrenales hay zonas de degeneración turbia y vacuolar, foquitos interfasciculares con linfocitos y monocitos, desorganización y necrosis en la reticular, y múltiples focos de hemorragia.

Tiroides normal.

Los riñones muestran marcada degeneración del epitelio tubular. Muchos tubos contorneados proximales están casi borrados, reconociéndoseles por la impregnación del pigmento biliar; otros presentan depósitos de calcio. Descamación del epitelio de los tubos colectores. Proliferación endotelial en algunos glomérulos.

En los pulmones se aprecia capilares dilatados llenos de hematíes, en zonas alveolos con edema y focos de infiltración intersticial con grandes monocitos.

En el corazón hay pequeños focos de infiltración intersticial con células mononucleares a cuyo nivel las fibras musculares muestran tumefacción y degeneración granulosa.

Secciones en diversas zonas del cerebro muestran marcado edema, congestión e infiltración difusa con monocitos de núcleo excéntrico, arriñonado, protoplasma amplio, histiocitos y linfocitos en el espacio subaracnoideo. Este infiltrado tiende a ser más denso alrededor de los vasos. Los nodulillos superficiales descritos en el examen macroscópico corresponden a focos paravasculares constituidos por zonas central de necrosis coagulativa de células mononucleares en medio de una malla fibrinoide más ostensible en la periferie en donde se ve también linfocitos y grandes monocitos regularmente conservados; la pared de las vénulas o arteriolas contiguas presenta invasión y desorganización de las capas superficiales por el exudado inflamatorio. En el centro de los nodulillos de mayor tamaño y en aquellos donde la necrosis está más avanzada hay polinucleares. El infiltrado monocitario periférico de estos nodulillos invade el parénquima cerebral. En zonas la reacción celular de la leptomeninge forma focos circunscritos de monocitos de amplio protoplasma, linfocitos y células de aspecto epitelioides que parece constituyen la primera etapa de los nodulillos necróticos. En la leptomeninge son muy destacadas las lesiones vasculares. Las arteriolas o vénulas presentan hialinización o necrosis fibrinoide de la íntima y disociación de la capa media por edema; los capilares muestran exudado fibrinoso periférico, collares perivasculares de linfocitos y grandes monocitos o proliferación adventicial. En el encéfalo los capilares están dilatados, hiperémicos; hay edema perivascular y algunos trombos hialinos. Por debajo del canal ependimario numerosos capilares presentan collares perivasculares de linfocitos y monocitos. A nivel de los nodulillos necróticos meningeos el tejido

cerebral vecino presenta reblandecimiento edematoso e infiltración celular. La leptomenin-ge de los pedúnculos, protuberancia, bulbo y médula muestra lesiones semejantes pero algo más leves. No se encuentra gérmenes ácido resistentes en los focos necróticos. Con la coloración de Gram se aprecia, en algunos focos de necrosis, micrococcos gram negativos (Figs. 32, 34 y 35).

Utero y anexos sin alteraciones importantes.

*Diagnóstico anátomo patológico.*—Atrofia subaguda de hígado brucelósica. Meningo encefalitis brucelósica. Hiperplasia reticuloendotelial ganglionar y esplénica. Nefrosis biliar. Miocarditis leve.

CASO 4.—T. R. de 30 años. Natural de Huancavelica. Procede de Huaral (Hacienda Retes, 10 años). Ocupacion trabajo de campo. Ingresa al Hospital Loayza. Pabellón 2. Cama 5 el 13.11.50. Ha hecho abundante consumo de queso de cabra con sus familiares. Los datos son proporcionados por el esposo. Desde hace más o menos 10 días fiebre, malestar general, ligera tos seca. No náuseas, vómitos ni diarreas. La fiebre era muy alta quemaba como candela. Desde el comienzo se quejaba de dolor de cabeza. Desde ayer no puede hablar, está atontada. Desde esta mañana nota los ojos amarillos. Al examen clínico se encuentra: enferma disneica, responde a las preguntas adecuadamente pero con mucha lentitud y dificultad, adelgazada, sudorosa. Piel y conjuntivas oculares ictericas. Estado tóxico. Petequias aisladas en abdomen y extremidades. Aparato respiratorio: inspección, percusión normales. Auscultación: sibilantes en los dos campos pulmonares. Aparato circulatorio pulso 125 al minuto, rítmico. Tonos cardiacos disminuidos de intensidad. Presión arterial Máx. 10, Min. 6. Faringe-boca: hay placas de exudado blanquecino, que hace ligero relieve en la faringe y en toda la mucosa bucal. La mayor de estas placas es de unos 3.5 centímetros. Lengua seca. Labios resquebrajados y secos. Cuello: se palpan ganglios cervicales en el lado derecho inmediatamente por debajo del ángulo maxilar. Abdomen blando, depresible. Borde inferior del hígado a 3 traveses de dedo por debajo del reborde costal. Bazo no se palpa. Ganglios inguinales: se palpan ganglios inguinales aumentados de volumen, el mayor de 1.5 centímetros de diámetro. Análisis de sangre: hematíes 3.890.000, leucocitos 4.000, G. mononuc. 2%. Pol. neutrófilos 67%. Sb. de núcleo en cayado 7%. S. segmentados 60%, linfocitos 31%. T. de coagulac. 7.5 T. de sangría 1.5'. Exudado faríngeo: no se encuentra bacilo de Loeffler, hay algunos estafilococos, neumococos, gérmenes Gram negativos y hongos. Análisis de orina: albúmina 2.44 gramos, pigmento biliares. Urobilina: vestigios. Demás anormales: no hay. Reacción ácida. Examen microscópico: algunas células epiteliales y leucocitos; raros hematíes. Reacción serológicas (Huddleson) antígeno melicoco positiva hasta 1/500. Aglutinación tífico y paratífico negativas. Exudado faríngeo inv. bacilo de Loeffler cultivo negativo. Reacción de Kahn y Mazzini negativas. Volumen de eritrosedimentación (M. de Westergreen) a la media hora 6 mm. A la hora 12 mm. A las 2 horas 18 mm. Hemocultivo medio caldo corriente. Incubación a las 48 horas. Resultado negativo. Dosaje de glucosa 0.71 gramos %. Dosaje de úrea 0.29%. M. de sangre (suero) bilirrubina total 4.0 mg.%, bilirrubina directa (75%) 3.0 mg.%, bilirrubina indirecta (25%) 1.0 mg.%. Van den Bergh directa positiva inmediata 2. Cefalina colesterol en 24 horas 1. Oro coloidal Mc Lagan N° 1. Timol en 24 horas 0. Sulfato de zinc en 2 horas negativo (0). Fosfatasa alcalina 8.5 U.B. Proteinas totales 5.10 gm.% Gamma globulina 0.70 gm%. Hemocultivo medio caldo corriente. Incubación a los 6 días. Resultado negativo.

El 14.11, el estado general ha decaído, hay disnea acentuada, ictericia en la piel y conjuntivas oculares, Petequias en el abdomen y extremidades, placas blanquecinas en la mucosa bucal, alza térmica (39.2"), lengua y labios secos, tos exigente con expectoración

verdosa. El 15.11 estado general idem. Temperatura 39.3°. El 16.11 enferma en mal estado general, obnubilada. La ictericia ha aumentado. Se auscultan subcrepitanes en los dos campos pulmonares. Intensa taquicardia. El hígado se palpa 2.5 travezos de dedo por debajo del reborde costal. Bazo dentro de límites normales. Persisten las petequias. Hay también equimosis. Prueba del lazo negativa. Reflejos patelares débiles. Hay movimientos musculares después de la contracción fundamental refleja. Temperatura 40.2°. El 17.11 falleció.

*Protocolo de autopsia N° 354.*—Autopsia practicada 13 horas después del deceso. Cadáver de mujer adulta, en regular estado de nutrición. Piel y conjuntivas ictericas. Hay petequias aisladas en las extremidades, en el torax y en el abdomen. Se palpan ganglios axilares e inguinales, el mayor de 1.5 centímetros. Manchas de hipostasia y difusión cadavérica en la región dorsal. En la cavidad abdominal no hay líquido. Foco hemorrágico en el tejido laxo retroperitoneal por fuera del riñón izquierdo. El borde inferior del hígado sobrepasa 4 travezos de dedo el reborde costal. En las cavidades pleurales hay líquido amarillo caoba en cantidad de 500 centímetros, más o menos, en cada una. Este líquido dió una reacción de Huddleson positiva al 1/100. Cavidad pericárdica normal. Laringe, tráquea y grandes bronquios con la mucosa congestionada. Pulmones antracósicos en la superficie externa; edema abundante y focos rojizos pálidos en los lóbulos superiores; hipostasia en la base. Corazón y grandes vasos sin alteraciones macroscópicas. Los ganglios lumbo-aórticos profundos, los de la cadena esplénica del borde superior del páncreas y los de la cadena hepática aumentados de volumen, blandos rosados con focos blanquecinos en la superficie de sección, el mayor de 3 centímetros, ganglios mediastínicos ligeramente aumentados de volumen, antracósicos. Ganglios mesentéricos normales. Bazo de 256 gramos; superficie externa lisa, rojo azulada; disminuido de consistencia. Superficie de sección rojo pálida con focos oscuros, al parecer, hemorrágicos; no se aprecia la pulpa blanca. Hígado de 1.800 gramos. Superficie externa lisa, rosada, con placas amarillentas y focos rojizos oscuros. En la superficie de sección se aprecia zonas amarillentas con la estructura lobulillar borrosa y faja de congestión periférica. Vesícula biliar normal. Ganglio cístico hipertrofiado. Vías biliares extrahepáticas permeables. Faringe con la mucosa congestionada, cubierta de exudado blanquecino. Esófago, estómago, intestino y recto sin alteraciones macroscópicas. Tiroides, glándulas suprarrenales y páncreas sin alteraciones macroscópicas. Riñones de dimensiones normales; fácilmente descapsulables; superficie externa lisa; algo disminuidos de consistencia. La expresión de las papilas deja fluir material lechoso. Vejiga con el trigono congestionado; líquido de aspecto purulento cubriendo la mucosa. Utero sin alteraciones macroscópicas. Trompas ligeramente engrosados. Ovarios normales. Marcado edema subaracnoideo cerebral.

*Estudio bacteriológico post-mortem.* Se inocula 4 cobayos normales (Huddleson negativos): dos con una suspensión en suero fisiológico de machacados de bazo y otros dos con machacados de ganglios lumbo-aórticos. Cuatro semanas después todos los animales dan reacción de Huddleson positiva al 1/200 o al 1/400, obteniéndose brucela melitensis por hemocultivo. Al sacrificar los animales se encontraron lesiones características de brucelosis. La verificación bacteriológica y serológica fué realizada por el Dr. Gurmendi (Jefe de la Sección Bacteriología del Laboratorio de las Clinicas Hospital Loayza, Facultad de Medicina).

*Examen histológico.*—Secciones a nivel de los ganglios abdominales muestran, en la mayoría de ellos, las siguientes alteraciones: focos circunscritos de proliferación de células tipo clasmato-cito situados indistintamente en el parénquima y con tendencia a confluir y formar nodulillos mayores en los que se aprecia necrobiosis central. Cuando la necrosis progresa se ve un foco granulomatoso con zona central eosinófila de necrosis caseosa y

periferie de células clasmotocíticas de núcleo picnótico o hiperromático y linfocitos; no células gigantes. La agrupación de varios forma los nódulos blanquecinos descritos en el examen macroscópico. La mayoría de los folículos linfoides muestran en la periferie hiperplasia de células mononucleares de protoplasma amplio eosinófilo. En otros ganglios hay intensa congestión capilar, estando la hiperplasia celular limitada a los senos linfáticos los cuales muestran su luz llena de células de tipo clasmotocito, muchas de ellas fagocitando hemáties. Con la coloración específica se aprecia que el material eosinófilo de los focos necróticos no corresponde a sustancia amiloide (Figs. 4 y 5).

En el bazo se aprecia hemorragias subcapsulares. La pulpa roja sin estructura, en vías de necrosis, viéndose tan solo el armazón fibrilar desorganizado, hialino, en medio del cual hay dispersas células de núcleo picnótico y protoplasma degenerado. Hay múltiples focos circunscritos de necrosis, sobre todo correspondiendo a las zonas de los folículos linfoides. Estos granulomas necróticos aparecen como zonas en las que se ha perdido toda morfología, observándose un material caseoso eosinófilo central con fragmentos nucleares dispersos y débil o ninguna reacción celular periférica. Se aprecia también granulomas parafoliculares de clasmotocitos. En la mayoría de las vénulas hay densa infiltración, sub-endotelial con grandes monocitos, linfocitos y hemáties. La infiltración es de tal magnitud que se llega a apreciar una espesa banda celular entre el endotelio y la capa media, la cual hace prominencia y disminuye u ocluye completamente la luz del vaso. En algunas vénulas se forman verdaderos granulomas subendoteliales necróticos con idéntico aspecto a los descritos en el parénquima. Con la coloración para fibras de reticulina se aprecia aumento de éstas en el armazón del órgano y gruesas bandas en la periferie de los focos necróticos (Figs. 12, 13 y 14).

En el hígado las trabéculas hepáticas están disociadas, pero no se llega a perder la arquitectura lobulillar. Hay esteatosis a gota pequeña o mediana en la mayoría de las células y atrofia y necrobiosis central en muchos lobulillos; algunas células cargadas de pigmento biliar. Las células de Kupffer están hiperplasiadas viéndoseles entremezcladas con abundantes fibras de reticulina en los sinusoides; muchas fagocitando hemáties. La hiperplasia endotelial forma granulomas intercordinales constituidos por células proliferadas que adoptan el aspecto de clasmotocitos o células epitelioides. Se observan diversos grados correspondiente a la evolución de estos nodulillos: desde aquellos formados por unas cuantas células que dilatan el espacio sinusoidal, otros mayores con grados variables de necrobiosis hasta los francamente necróticos. No hay lobulillo que no tenga uno o más granulomas. Los espacios periportales y perilobulillares presentan infiltración densa con linfocitos, monocitos de amplio protoplasma y células plasmáticas. Focos de hemorragia por debajo de la cápsula de Glisson (Fig. 19).

En el páncreas no hay alteraciones.

Secciones a nivel de la úvula palatina y faringe muestran en el estroma capilares congestionados, focos de hemorragia e infiltración densa con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.

Infiltración de la mucosa con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, y marcada hiperplasia linfoide en la mucosa del estómago e intestino.

En la suprarrenal hay intensa congestión, lagunas hemorrágicas y múltiples focos de infiltración con grandes monocitos y linfocitos.

Infiltración intersticial con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas en la tiroides.

Los riñones muestran degeneración del epitelio tubular, capilares congestionados, zonas de hemorragia y aislados focos de infiltración con células mononucleares.

En los pulmones hay exudado fibrino leucocitario en la luz de los bronquiolos y focos bronconeumnicos en los cuales los alveolos están llenos de grandes macrófagos y polinucleares. Congestión capilar.

En la médula ósea esternal se aprecia hiperplasia moderada del retículo, numerosos macrófagos fagocitando hemáties y células de tipo megacariocito. En zonas, focos granulomatosos de grandes monocitos de protoplasma amplio eosinófilo, núcleo excéntrico arrinconado.

Secciones a nivel de las trompas muestran, disociando los haces de la capa muscular y en el tejido laxo subseroso del meso-salpinx, múltiples focos circunscritos de clasmatocitos y linfocitos (Fig. 28).

En el útero hay aislados focos de infiltración con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas en el miometrio.

En el cerebro hay edema y congestión en el espacio subaracnoideo. Repleción vascular, dilatación del espacio perivascular y ocasionales hemorragias pericapilares en el encéfalo.

*Diagnóstico anátomo patológico.*—Hepatitis brucelósica. Lesiones granulomatosas necróticas brucelósicas en el bazo. Lesiones granulomatosas necróticas brucelósicas en los ganglios linfáticos. Endoflebitis granulomatosa brucelósica esplénica. Hiperplasia linfoide en todo el tracto digestivo. Salpingitis intersticial. Bronconeumonía.

CASO 5.—A. Ch. de 28 años. Natural de Cerro de Pasco. Procedencia de Lima. Ingresó al Hospital Loayza. Pabellón 2. Cama 3 el 28.2.51.

Antecedentes personales y familiares sin importancia. Refiere que su enfermedad se inicia hace más o menos un mes con dolor localizado en la articulación del hombro izquierdo; este dolor le duró alrededor de 15 días, luego le vino un proceso gripal caracterizado por gran secreción nasal sin tos ni expectoración; luego le aparece un dolor tipo ardor en todo el abdomen que no tiene relación con los alimentos, es permanente día y noche; también se le presenta alza térmica que persiste hasta la fecha; esta fiebre no era continua, había remisiones. Hace 10 días le aparece un dolor tipo hincada en la región lumbar izquierda sin irradiación es permanente día y noche; también tos con expectoración muco-purulenta que persiste hasta la fecha. Las orinas son muy cargadas con ardor al inicio de la micción. Sus deposiciones al comienzo de la enfermedad eran líquidas, 3 al día, pero en la fecha son de caracteres normales. Refiere que se ha adelgazado mucho, no tiene apetito, tiene sudoración nocturna. También relata que al comienzo de su enfermedad ha tenido náuseas y vómitos pero en la fecha ya no se le presentan. En el examen clínico se encuentra paciente en decúbito dorsal activo, disneica, en mal estado de nutrición. Piel sudorosa, caliente. Mucosas pálidas. Conjuntivas oculares subictéricas. Taquicardia. Presión arterial Max. 13, Min. 7. Borde inferior del hígado a tres traveses de dedo por debajo del reborde costal. El bazo se palpa cuatro traveses de dedo por debajo del reborde costal. Puntos renales costo vertebral y costo lumbar del lado izquierdo dolorosos en forma exquisita. También algo dolorosos en el lado derecho.

Radioscopia del tórax: hilio derecho denso. Resto normal. Análisis de sangre: hemáties 3.480.000, leucocitos 7.900, monocitos 2%, neutrófilos 67%, bastones 9%, segmentados 58%, linfocitos 31%, tiempo coagulación 7', tiempo sangría 1'. Abundante pus y urobilina en la orina. Reacción de Kahn y Mazzini: tres cruces. 0.69% de úrea en sangre. Cultivo de orina: Positivo a B. del género salmonella.

Durante su corta permanencia en el hospital el estado de la paciente empeoró presentando diaforesis profusa, insomnio, náuseas y estado general cada vez más comprometido. Temperatura entre 38.5° y 40°. Fallece el 5.2.51.

*Protocolo de autopsia* N° A-51-394.—Autopsia practicada 3 horas después del deceso. Cadáver de mujer adulta en regular estado de nutrición; ligero edema maleolar; punteado petequial en la base del cuello. Conjuntivas oculares ictéricas. En la cavidad abdominal hay 300 centímetros de líquido amarillo citrino con el cual se obtiene una reacción positi-

va de Huddleson al 1/200. Estómago e intestinos distendidos por gases. El polo inferior del bazo sobrepasa 4 traveses de dedo el reborde costal. Cavidades pleurales y pericárdica sin alteraciones macroscópicas. Laringe, tráquea normal. Secreción muco-purulenta en los grandes bronquios. Pulmones con marcado edema. Corazón y grandes vasos sin alteraciones macroscópicas. Ganglios linfáticos lumboaórticos profundos, ganglios de la cadena hepática y esplénica del borde superior del páncreas hipertrofiados, el mayor de 3 centímetros de diámetro, succulentos, congestivos en la superficie de sección. Ganglios mediastínicos antracósicos. Ganglios mesentéricos normales. Bazo de 600 gramos; superficie externa rojo vinoso, lisa; algo disminuido de consistencia; en la superficie de sección se aprecia coloración roja oscuro homogénea; la pulpa blanca no es visible. Hígado 1,730 grms.; superficie externa lisa, rojo amarillenta; superficie de sección: estructura lobulillar conservada; se aprecia moteado amarillento difuso alternando con bandas rojas. Vesícula biliar, colédoco y cístico sin alteraciones macroscópicas. Esófago y estómago normales. En la primera porción del yeyuno la mucosa está congestiva y edematosa; a nivel del ileo algo atrófica. Intestino grueso sin alteraciones macroscópicas. Páncreas, tiroides y suprarrenales sin alteraciones macroscópicas. Riñones algo aumentados de volumen; superficie externa rojiza con múltiples abscesos amarillentos de 2 a 4 milímetros de diámetro, algunos adherentes a la cápsula. En la superficie de sección se aprecia similares abscesos situados en la cortical; disminución de consistencia. En el riñón izquierdo hay, además, tres infartos cicatrizados. Vejiga con contenido turbio; discreta hemorragia alrededor de los meatos. Utero y anexos sin alteraciones macroscópicas.

*Estudio bacteriológico post-mortem.*—Se inoculan 4 cobayos normales (Huddleson negativos) con una suspensión en suero fisiológico de machacados de bazo, ganglios y riñón. Dos animales con el material de ganglios lumboaórticos, uno con el de bazo y otro con el de riñón. El animal inoculado con material del riñón falleció a las 24 horas. A las 4 semanas los animales restantes presentaron aglutinaciones para brucelas positivas al 1/200. Al sacrificarseles se encontraron lesiones típicas de brucelosis, lográndose aislar brucela melitensis en cultivos de hígado, bazo y ganglios. La verificación serológica y bacteriológica fué realizada por el Dr. Gurmendi (Jefe de la Sección de Bacteriología del Laboratorio de las Clínicas Facultad de Medicina, Hospital Loayza).

*Examen histológico.*—Secciones a nivel de los ganglios abdominales muestran infiltración de la cápsula y tejido pericapsular con células mononucleares. Hay hiperplasia de fibras reticulares y notable proliferación de clasmotocitos a los cuales se les ve entremezclados con elementos linfoides en los cordones linfáticos o llenando los senos; aquí muchos están fagocitando hemáties. Los folículos linfoides disminuidos de número y volumen; algunos muestran periferie con hiperplasia de mononucleares de amplio protoplasma eosinófilo con tendencia a la degeneración hialina; se ve folículos con zonas central o periférica completamente hialinizada. En algunos ganglios la hiperplasia de clasmotocitos forma focos circunscritos o nodulillos con comienzo de necrosis. En otros hay marcada repleción de capilares sanguíneos (Fig. 1).

En el bazo se aprecia folículos linfoides atróficos; unos con degeneración hialina parcial otros con hiperplasia de células mononucleares de amplio protoplasma pálido eosinófilo en la periferie o completamente sustituidos por ella; senos dilatados llenos de sangre y de macrófagos fagocitando hemáties. Hay hiperplasia del retículo, el cual forma, en zonas, focos granulomatosos de células clasmotocíticas entremezcladas con linfocitos y células de aspecto epitelioide. Marcada imbibición sanguínea en la pulpa roja. Hay también focos de necrosis caseosa con tendencia a confluir, constituidos por zonas central amorfa hialina con restos nucleares dispersos, y periferia con débil reacción celular a células epitelioides. La mayoría de las vénulas y venas muestran infiltración difusa sub-endotelial con grandes monocitos, linfocitos y hemáties. Este infiltrado tiene tendencia a la

transformación hialina y da lugar, en zonas, a masas que hacen relieve proyectando el endotelio. En zonas el infiltrado subtendotelial invade la capa media disociándola (Fig. 11).

En el hígado la estructura lobulillar está parcialmente alterada por congestión y desorganización trabecular. Sinusoides muy dilatados llenos de hematíes, formando, en zonas, lagunas hemorrágicas. Algunos capilares con trombos de pigmento. Marcada proliferación de las células de Kupffer las que se ven hipertróficas, muchas fagocitando hematíes y con tendencia a formar nodulillos intercordonaes. A nivel de los granulomas intralobulillares mayores las células endoteliales proliferadas adoptan forma epiteliode y se entremezclan con linfocitos y células plasmáticas. Las células hepáticas muestran esteatosis a gota pequeña o mediana en todo el lobulillo, y atrofia y necrosis a nivel de las zonas de hemorragia. En los espacios de Kiernan hay infiltración débil con linfocitos e histiocitos.

En el páncreas hay infiltrado de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos en el conjuntivo intersticial perilobular; acinis e islotes de Langerhans normales.

Secciones a nivel del intestino delgado muestran edema submucoso y débil infiltración de la mucosa con linfocitos y monocitos.

Los abscesos descritos en los riñones están constituidos por focos de infiltración con polinucleares, grandes monocitos y linfocitos. Hay también infiltración difusa con los mismos elementos en todo el intersticio. A nivel de los infiltrados los túbulos están fragmentados y necrosados. Hay cilindros hialinos y masas de polinucleares aglutinados en los tubos colectores. Marcada congestión capilar y focos de hemorragia en la cortical. Glomérulos hialinizados a nivel de los infiltrados.

En los pulmones hay edema y entisema; exudado fibrinoleucocitario en los bronquiolos; zonas de alveolos llenos de macrófagos y polinucleares.

Débil infiltración intersticial con mononucleares en el miocardio.

Otros órganos sin alteraciones significativas.

*Diagnóstico anátomo patológico.*—Nefritis intersticial con formación de abscesos. Hepatitis brucelósica. Hiperplasia retículo endotelial ganglionar. Lesiones granulomatosas brucelósicas esplénicas. Endoflebitis brucelósica esplénica.

CASO 6.—R. V. de 34 años. Natural de Tarma. Procedencia Hacienda Villa. Ingresó al Hospital Loayza. Pabellón 2. Cama 12 el 16.5.51.

Antecedentes familiares sin importancia. En 1940 estuvo hospitalizada 1 mes por fiebre alta, dolor en el hemitorax izquierdo y tos con expectoración sanguinolenta. En Marzo de 1951 experimentó dolores en las articulaciones de la extremidad superior izquierda sin signos flogósicos locales. A su ingreso la paciente refiere que desde hace más o menos 9 días viene experimentando decaimiento y malestar general, primero sensación de enfriamiento, pero posteriormente calor en todo el cuerpo y sudoración intensa en el cuello y cara. Estas molestias se fueron acentuando, presentándose sobre todo en las tardes. Aparecieron luego náusea y vómitos biliosos amarillentos que continúan hasta la actualidad. Pérdida de apetito. En el examen clínico se encuentra paciente febril, en regular estado general; micropoliadenia inguinal; hígado y bazo dentro de límites normales; roncantes, sibilantes y subcrepitante diseminados en ambos campos pulmonares; 110 pulsaciones por minuto. Presión arterial Max. 9.5, Min. 5; soplo sistólico suave en el foco mitral. Habían 4.000.000 de hematíes y 6.800 leucocitos, 13% bastones, 38% segmentados, 47% linfocitos, 2% monocitos. La reacción de Huddleson positiva al 1/200. Reacción de Welchstuart negativas. 119 mm. de sedimentación en 2 horas (Westergreen). Durante los dos primeros días la paciente presentó fiebre entre 39.7° y 40° y estuvo quejándose de dolores generalizados a todo el cuerpo. El día 18.5.51 la temperatura llega a 41.4° en la tarde, el

estado general cada vez más comprometido. El 19.5.51 amanece con rigidez de nuca, Babinsky positivo, quejidos, movimientos de las extremidades superiores dirigidos hacia la cabeza, pérdida del conocimiento, incontinencia de esfínteres, abombamiento de abdomen y vómitos biliosos. Se le hace punción lumbar obteniéndose líquido transparente, cristal de roca, sin mucha presión. La tensión arterial máxima era de 5 y la mínima de 2. Se le aplican analépticos, suero, glucosa, etc. Fallece el 20.5.51. El día 18 se le proporcionó sintomicetina a la dosis requerida de inicio, continuándose con una cápsula levógira de 0.25. Se ordena la autopsia con el diagnóstico clínico de: Neurobrucelosis (Síndrome meningeo en el curso de una brucelosis).

*Protocolo de autopsia N° A-51-426.*—Autopsia practicada 12 horas después del deceso. Cadáver de mujer adulta en mal estado de nutrición. No se aprecia edema ni ganglios superficiales. Cavidad abdominal normal; no hay líquido. En las cavidades pleurales hay adherencias laxas y organizadas, desprendibles. Cavidad pericárdica normal. Laringe normal. Tráquea y grandes bronquios con la mucosa congestionada. Pulmones superficie externa antracósica; en la superficie de sección se aprecia zonas de edema y entisema en los lóbulos superiores e hipostasis en las bases. Corazón y grandes vasos sin alteraciones macroscópicas. Ganglios linfáticos de la cadena hepática y los de la cadena esplénica del borde superior del páncreas considerablemente hipertrofiados, el mayor de 3.5 centímetros, blanquecinos, densos en la superficie de sección. Ganglios mesentéricos normales. Ganglios mediastínicos moderadamente aumentados de volumen, antracósicos. Bazo de 290 gramos, superficie externa lisa, rojo azulada; superficie de sección rojiza homogénea; no se aprecia la pulpa blanca. En la parte media se encuentra un nodulillo blanquecino de 3 a 4 mm. de diámetro. Hígado de 1470 gramos, superficie externa lisa, amarillo rojiza. En la superficie de sección se aprecia la estructura lobulillar; hay ligera esteatosis, zonas de hemorragia y marcada congestión en la periferie del órgano. Vesícula biliar, colédoco y cístico sin alteraciones macroscópicas. En el estómago hay marcada congestión en la mucosa, la cual a nivel del fondo está algo engrosada. Asas del intestino delgado distendidas por gases. Intestino grueso sin alteraciones macroscópicas. Páncreas, glándulas suprarenales, tiroides sin alteraciones macroscópicas. Riñones fácilmente descapsulables; superficie externa lisa, pálida; en zonas punteado hemorrágico; superficie de sección; cortical de dimensión normal. La presión de las papilas deja fluir material lechoso espeso. Útero de volumen normal; cuello erosionado con los límites cervicovaginales imprecisos. Anexos atróficos. En el espacio subaracnoideo cerebral hay edema y marcada congestión vascular. Los cortes vértico-transversales de Pitres muestran marcada repleción vascular en todos los sectores encefálicos.

*Estudio bacteriológico post-mortem.*—Se inocula tres cobayos normales (Huddleson negativos) con una suspensión, en suero fisiológico, de machacados de bazo y de hígado. Dos de los animales murieron a los pocos días, siendo los cultivos de bazo e hígado negativos para brucelas. El tercero presentó aglutinaciones positivas y al sacrificarlo a los 48 días de la infección se aisló brucela melitensis por cultivo del bazo.

La verificación bacteriológica fué realizada en el laboratorio del Dr. Gurmendi (Sección de Bacteriología de los Laboratorios de las Clínicas Facultad de Medicina de Lima, Hospital Loayza).

*Examen histológico.*—Secciones a nivel de los ganglios abdominales muestran infiltración con linfocitos y monocitos y hialinización de haces conjuntivos en el tejido capsular y pericapsular. En la periferie en los folículos linfoides, a nivel de los cordones linfáticos y en diversas zonas del retículo hay grandes focos de células mononucleares unas de amplio protoplasma eosinófilo y otras de aspecto epiteliode, semejantes a los nodulillos que se presentan en los cobayos infectados con brucela melitensis. Estos focos tienen ten-

dencia a experimentar necrosis caseosa. Cuando ésta se instala se ve una masa eosinófila amorfa central con fragmento nucleares dispersos y periferie con ocasionales células gigantes tipo Langhans en cuyo protoplasma hay finas gotas lipoides. Llama la atención la presencia de capilares más o menos conservados en el centro de las zonas de necrosis. En otras zonas los folículos muestran hiperplasia de los centros germinales y los senos gran cantidad de células mononucleares en su luz. Hay múltiples focos de necrosis fibrinoide perivasculares. Con la colocación de Ziehl-Nelsen no se aprecia gérmenes ácido-resistentes. En los ganglios mediastínicos hay marcada antracosis y similares nodulillos granulomatosos (Fig. 3).

En el Bazo la cápsula presenta caracteres normales. Folículos linfoides disminuidos en número y volumen; la mayoría muestran en partes, focos circunscritos —granulomas— de células mononucleares de núcleo fusiforme o lobulado, protoplasma eosinófilo con tendencia a la degeneración hialina. Estos focos evolucionan hacia la necrosis, viéndose folículos total y parcialmente reemplazados por masas caseosas hialinas. La pulpa roja edematosa y pobre en células en extensas zonas; en otras presenta múltiples granulomas semejantes a los foliculares, y focos de hemorragia. Senos colapsados y vacuos o dilatados y llenos de plasma. Las venas y vénulas trabeculares muestran densos infiltrados subendoteliales con monocitos y linfocitos, los cuales disocian las capas de la pared, y, en zonas, proyectan el endotelio disminuyendo la luz vascular (Figs. 6, 7, 9 y 10).

En el Hígado la arquitectura lobulillar está conservada. Las trabéculas hepáticas ligeramente disociadas por moderada dilatación de los sinusoides; sólo ocasionalmente se ve un foco de marcada desorganización por edema. Hay múltiples granulomas intralobulillares en diversas etapas de evolución: unos constituidos por células endoteliales proliferadas, entremezcladas con linfocitos, monocitos y algunos polinucleares; otros con células epitelioides y ocasional células gigante multinucleada. Estos granulomas evolucionan hacia la necrosis, viéndose diversas etapas en la transformación de los focos infiltrativos-proliferativos en necróticos. A nivel de estos últimos las células parenquimales están comprendidas en el proceso. En otras zonas las células hepáticas muestran tumefacción turbia, esteatosis a gota pequeña o mediana y algunos pigmentos biliar en el protoplasma. En segmentos las trabéculas hepáticas y las células endoteliales presentan degeneración hialina. Hay marcada proliferación de fibras reticulares y de células de Kupffer. En los espacios de Kiernan y peritobulillares se ve granulomas semejantes a los ya descritos, y arteriolas hialinizadas (Figs. 18 y 20).

En el Páncreas los acinis e islotes de Langerhans, normales.

Secciones en diversos niveles del esófago, muestran densa infiltración de la mucosa con monocitos, linfocitos y células plasmáticas, la cual, en zonas, invade y desorganiza el epitelio. En el estómago hay también densa infiltración de toda la mucosa con linfocitos, células plasmáticas y grandes monocitos y alteraciones degenerativas secundarias en el epitelio de revestimiento y glándulas. En el intestino; hiperplasia de los folículos linfoides, con esbozos de hialinización en muchos de ellos.

Tiroides, normal.

En los riñones hay marcada degeneración del epitelio tubular; algunos tubulis dilatados, con el epitelio aplanado; otros con cilindros hialinos. Descamación epitelial a nivel de los tubos colectores. En zonas edema y débil infiltración con mononucleares en el tejido intersticial. Ocasionales glomérulos hialinizados.

Los pulmones muestran zonas de atelectasia al lado de otras enfisematosas. Marcada antracosis.

En el Corazón se aprecia capilares congestionados; zonas de tumefacción e intensa vacuolización de fibras miocárdicas y focos aislados intersticiales de débil infiltración con mononucleares.

En todo el espacio subaracnoideo cerebral, se aprecia intensa congestión y edema, capilares con endotelio tumefacto y colecciones de grandes monocitos y linfocitos, sobre todo, alrededor de los vasos. En diversas zonas el espacio subaracnoideo muestra focos paravasculares de exudado fibrinoso con linfocitos, grandes monocitos y hematíes, o nódulos constituidos por una masa hialina, en malla, en cuya periferie hay linfocitos y grandes mononucleares de núcleo picnótico central, protoplasma amplio eosinófilo, finamente vacuolado. Hay edema y exudado fibrinoso subpial con infiltrados de linfocitos y grandes monocitos. Los vasos encefálicos están congestionados, y algunos con trombos hialinos; en el espacio perivascular se ve pequeños focos de células mononucleares de núcleo excéntrico, protoplasma amplio eosinófilo y algunos linfocitos. A nivel del bulbo, protuberancia, pedúnculos, cerebelo, etc., hay lesiones similares (Figs. 30 y 31).

Infiltración inflamatoria crónica a nivel del cuello uterino. Anexos, normales.

*Diagnóstico Anátomo-Patológico.*

Lesiones granulomatosas brucelósicas en los ganglios linfáticos y en el bazo. Endo-  
teliitis brucelósica esplénica. Hepatitis brucelósica. Meningitis brucelósica. Infiltración infla-  
matoria de la mucosa esofágica y gástrica. Hiperplasia linfoide en el intestino.

#### DISCUSION

A continuación estudiaremos las lesiones halladas en los diversos órganos comparándolas con las relatadas por otros autores, procurando destacar aquellos trabajos fundamentales o en conexión con las observaciones que se han realizado.

*Lesiones en los ganglios linfáticos.*—Las descripciones clínicas (16), (6), demuestran que el compromiso ganglionar es muy frecuente en brucelosis y que la hipertrofia moderada, generalizada o de un grupo ganglionar, es casi la regla, Bloomfield (17) en 50 casos no seleccionados de brucelosis en los cuales se especifica el estado de los ganglios linfáticos encuentra un agrandamiento en el 58%, en su mayoría correspondiente a la cadena cervical.

En 1908 en su serie de casos fatales, Eyre (18) describió hiperemia y a menudo fusión purulenta de los ganglios mesentéricos. Las primeras verificaciones histológicas bien llevadas corresponden a Wohlwill (19) quién encuentra tumefacción de fibras reticulares y nódulos compuestos por grandes células epitelioides con un protoplasma discretamente eosinófilo, finamente granuloso, no homogéneo, con núcleos ya ovoides o de forma encayado o de manubrio de gimnasia, entremezclados con algunos polinucleares. Rossle (20), un año más tarde, describe tumefacción y masas de reticulocitos semejantes a los granulomas encontrados en los animales.

Posteriormente se ha confirmado la presencia de las lesiones descritas por Wohlwill y Rossle.

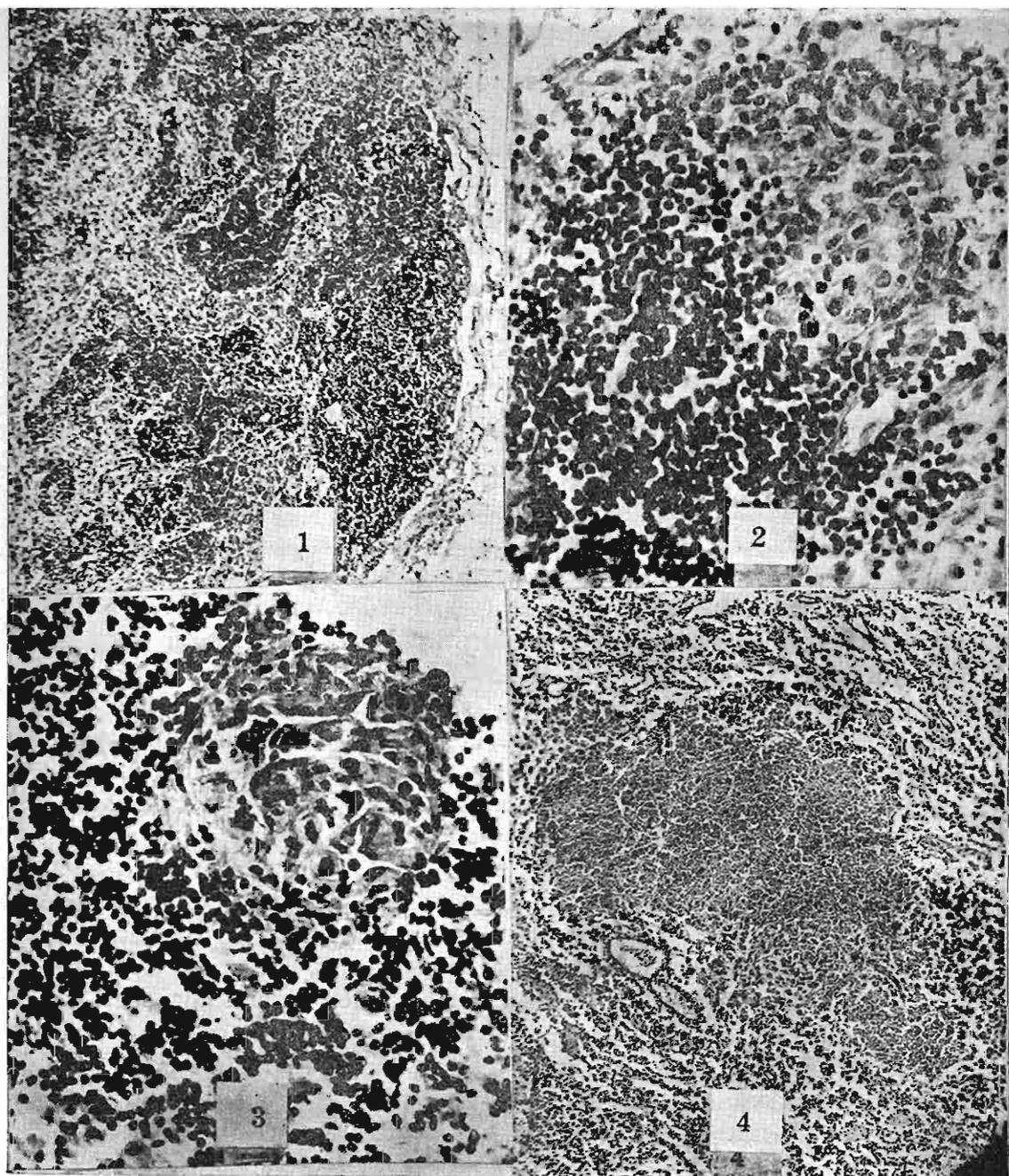
En 1939 Parsons y Poston (21) presentan 4 casos diagnosticados como brucelosis crónica en los que el examen histológico de los ganglios linfáticos reveló lesiones similares a las de la enfermedad de Hodgkin. Seguidamente Poston (22) comunica haber aislado *brucella melitensis* de los ganglios en 10 de 19 pacientes con enfermedad de Hodgkin. Wise (23) da cuenta de resultados semejantes en 11 sujetos, señalando que las brucelas aisladas poseen cápsula y difieren de las cepas usuales de laboratorio; termina observando que los resultados no establecen una relación etiológica entre la *brucella melitensis* y la enfermedad de Hodgkin pues el curso clínico de ésta fué directamente influenciado por la coexistente infección brucelósica. Forbus y colaboradores (24) estudian 24 casos típicos de enfermedad de Hodgkin, aislando brucelas en 17 por hemocultivo y en 9 por adenocultivo; en 84 casos de otras linfadenopatías utilizados como controles, 7 dieron resultado positivo, sea por sangre o por cultivo de ganglios; las brucelas aisladas fueron patógenas para los animales. Es interesante que ninguno de los casos de enfermedad de Hodgkin positivos para brucelas dieron reacción de aglutinación. La revisión de los protocolos autópsicos de casos fatales de brucelosis relatados antes y después del informe de Parsons y Poston no demuestran, sin embargo, semejanza en la reacción histológica retículo endotelial entre estos dos procesos. De otro lado, la investigación experimental llevada a cabo por Forbus y sus colaboradores (25) (26) tendiente a establecer si inyecciones repetidas de gérmenes, provocando un proceso crónico podían dar lugar a reacciones retículo endoteliales semejantes a las de la enfermedad de Hodgkin han resultado fallidas, como puede establecerse de la siguiente conclusión de Margolis, Forbus y Kerby: "Prolonged brucella infection in dogs give rise to a marked proliferative reaction in the part of the RES of granulomatous character, but it does not produce an anatomical alteration of these tissues comparable to that which characterizes human Hodgkin's disease". Gall y Page (27) opinan que en razón de especiales características de ciertas cepas de *brucella* o de la particular reactividad del individuo, puede ocurrir una respuesta inflamatoria desusual. Presentan el caso de un paciente de 34 años con un proceso febril intermitente en el que no puede llegarse a un diagnóstico por negatividad de los exámenes. A la autopsia encuentran lesiones granulomatosas semejantes a la enfermedad de Hodgkin, pero diferenciables de ella, que creen pueden servir para establecer una distinción entre brucelosis y enfermedad de Hodgkin. Harris (6) opina que en ausencia de pruebas de inter-relación etiológica, el aislamiento de brucelas

de los ganglios linfáticos en casos indudables de enfermedad de Hodgkin debe atribuirse a coincidencia.

En los casos que hemos relatado nos ha llamado poderosamente la atención la constancia de la hipertrofia de los ganglios lumbo-aórticos profundos, los de la cadena hepática y los de la esplénica del borde superior del páncreas en los que encontramos las lesiones más intensas; lo cual está de acuerdo con lo observado por Wohlwill (19). Los ganglios a ese nivel se encuentran congestivos, de 2 a 3 centímetros de diámetro, succulentos y con focos blanquecinos que corresponden a zonas de necrosis en la superficie de sección. La localización y características de éstos nos han servido como elementos presuntivos de brucelosis en el momento de la autopsia y creemos que en ese sentido son de utilidad.

Del estudio histológico de nuestros casos recogemos la idea de que la reacción primaria ganglionar se caracteriza por una hiperplasia de células mononucleares de 15 a 20 micras de diámetro, de amplio protoplasma eosinófilo, núcleo excéntrico, arriñonado o lobulado, que corresponde a las bien definidas por Gall (28) (29) como clasmátocitos. En una primera fase estas células proliferan llenando los senos; después aparecen también en medio del retículo o en relación con los folículos linfoides. Aquí o allá forman focos circunscritos —granulomas— que destacan por su tinte eosinófilo pálido, los que posteriormente pueden ir a la necrosis, que es de tipo coagulativo. El granuloma necrótico muestra una zona central caseosa eosinófila y una periferie con clasmátocitos de núcleos hipercromáticos y protoplasma más o menos degenerado, y unos pocos elementos linfoides. Llama la atención la escasa reacción celular perinecrotica, la rareza de células gigantes y la presencia de vasos más o menos conservados en las zonas de necrosis. Células de tipo megacariocito han sido frecuentes, dispersas en el retículo. En algunos casos los focos de proliferación circunscrita semejan células epitelioides. Cuando esto ocurre y hay necrosis y células gigantes, como en nuestro caso sexto, la lesión puede confundirse con la tuberculosis, haciéndose menester la investigación bacteriológica para establecer la diferencia. McDonald y Weed (30) han relatado, recientemente, uno de estos casos. No obstanté, lesiones ganglionares del tipo de las descritas en nuestro número 4, son bastante características, y creemos difíciles de confundir con otros procesos.

*Lesiones en el bazo.*—Desde que Bruce (1) en el siglo pasado lograra cultivar el micrococcus melitensis de muestras de bazo en casos mortales, se ha reconocido a este órgano como el asiento preferente de las brucelas. La esplenomegalia es, en efecto, uno de los elementos de más constancia en la clínica de la brucelosis. Ya en 1908 Eyre (18)



- Fig. 1 : A—394—Ganglio linfático. Col. H-E. Marcada hiperplasia de clasmatocitos a nivel de los senos.
- Fig. 2 : A—205—Ganglio. Col. H-E. Folículo linfoide con foco periférico de hiperplasia de grandes monocitos de protoplasma amplio, eosinófilo pálido.
- Fig. 3 : A—426—Ganglio linfático. Col. H-E. Granuloma peri-folicular de grandes mononucleares pálidos, algunos con aspecto de células epitelioides.
- Fig. 4 : A—354—Ganglio linfático. Col. H-E. Granuloma necrótico. Obsérvese la falta absoluta de reacción celular peri-necrótico.

describió hipertrofia del bazo en el 51% de sus casos. Hardy (31) en 125 pacientes encuentra que la esplenomegalia fué el signo clínico más frecuente. En nuestro medio Reyna (32) encontró aumento del volumen esplénico en el 95% de sus casos.

A la autopsia el grado de esplenomegalia es variable Gregersen y Lund (33) describieron un bazo de 605 gramos, Spink y colaboradores (34) 650 gramos, De Gowing (35) 650 gramos, Wechsler (36) 630 gramos, Bagley (37) 350 gramos, Sprunt y McBryde (38) encuentran sólo una ligera hipertrofia. Infartos hemorrágicos o blancos en la superficie de sección son hallazgos frecuentes (39) (40) (41) (36) (34) (35).

Histológicamente se ha relatado corpúsculos de Malpighi, por lo general, pequeños e inactivos (38) (40) y con hialinización periférica (35). El retículo hiperplásico (34) (35) (41); senos congestionados con macrófagos fagocitando hematíes (34) (35) (38) (37) (41) (42); en casos, focos de necrosis (35) (36) (39) y fibrosis moderada (34) (42).

Wohlwill (19), describió granulomas constituidos por grandes células mononucleares semejantes a los ya relatados en los ganglios linfáticos. Loffer y von Albertini (43) observaron la existencia de granulomas tales como los que aparecen por inoculación de brucela abortus en los animales. Gregersen y Lund (33) encuentran infiltrados focales de células redondas en las paredes vasculares y Rabson (44) un verdadero granuloma subendotelial en una vena esplénica.

En nuestros casos el peso del bazo ha oscilado entre 256 gr. y 600 gr. La superficie de sección ha mostrado parénquima congestivo en donde no ha sido visible la pulpa blanca.

En el caso 1 de lado de las lesiones tuberculosas, que comentaremos posteriormente, encontramos intensa congestión y nodulillos de células clasmatócicas en la periferie de los folículos linfoides.

El aumento de volumen, la congestión, la atrofia de los folículos linfoides, hiperplasia de elementos reticulares y fibrosis que se describen en algunos casos de bazos brucelósicos, hacen el cuadro histológico muy similar al que se encuentra en el síndrome de Banti. Expresiones clínicas de hiperfunción esplénica se presentan a menudo en la brucelosis. Es sabido que la leucopenia es elemento de orientación diagnóstica. Tovar (40) refiere que con mucha frecuencia existe trombopenia. Moronés y Gonzáles (45) describieron un caso de púrpura melitocósica en un paciente de 17 años con hemocultivo positivo a brucela melitensis, que presentó en una pousse febril, rash patequial, epistaxis, incompleta retracción del coágulo, 34.500 plaquetas mc., 4 minutos de sangría y 8.5 minutos de coagulación. En el caso de Loffer y Albertini el bazo se extirpó quirúrgicamente por un síndrome de anemia-esplenomegalia an-

tes que se llegara al diagnóstico de brucelosis. Nuestro caso 2 presentó meses antes de la muerte un cuadro de fiebre irregular, esplenomegalia, anemia, leucopenia y plaquetopenia, practicándosele una esplenectomía. Por gentileza del Dr. V. Senise hemos tenido oportunidad de estudiar la histología del bazo en aquel momento encontrando marcado espesamiento hialino y esclerosis alrededor de los senos, disminución del tejido linfoide, proliferación conjuntiva rodeando a las arteriolas foliculares e hiperplasia del retículo, figuras que corresponden a la fibroadenia descrita por Banti. En el bazo supernumerario encontrado en la autopsia describimos: hiperplasia reticular y formación de nodulillos epitelioides. No podemos establecer con exactitud el nexo existente entre estos dos aspectos patológicos. Ya hemos señalado la similitud que en casos pueden presentar bazos brucelósicos con los bantianos, pudiendo ser, en ausencia de netos granulomas brucelósicos o de lesiones vasculares como las que describiremos luego, prácticamente indistinguibles. De otro lado, hoy día sabemos (46) que la intensidad de los cuadros de hiperesplenismo marcha paralela con el grado de hiperplasia focal o difusa del retículo, figuras histológicas éstas, siempre presentes en los bazos melitocósicos. Se comprende entonces la frecuencia de síndromes de hiperfunción esplénica en el curso de la brucelosis. Creemos que la posibilidad de brucelosis en todo síndrome esplenomegálico-hematocitopénico debe plantearse y discutirse. Jiménez Díaz (47) considera a la fiebre de Malta entre las etiologías del síndrome de Banti. Cita el caso de un joven de 15 años quien tuvo a los 2 años una fiebre de Malta bien comprobada; desde entonces se fué desarrollando un característico cuadro bantiano. Propone como explicación que la fiebre de Malta originaría afectación venosa que conduce a la esplenomegalia fibrocongestiva. La intensa endofiebitis esplénica que hemos encontrado en algunos de nuestros casos da substrato anátomo-patológico a la opinión de Jiménez Díaz.

En los casos 4, 5 y 6 hemos encontrado granulomas de células monocitarias y epitelioides, con tendencia a la necrosis caseosa, en relación con los folículos linfoides y en diversas zonas de la pulpa. Los focos caseosos difieren de los tuberculosos por la ausencia de reacción celular perinecrotica; además, lesiones en las venas de singular intensidad. Como se ha descrito prácticamente todas las vénulas o venas esplénicas presentaban densos infiltrados subendoteliales que en zonas invadían destruyendo la pared o proyectaban el endotelio a manera de papilas ocluyendo la luz. El tipo de células en ellos fué el mismo que el de los granulomas parenquimales. Aunque no en el grado que el ahora descrito, similares alteraciones se han relatado en los casos de

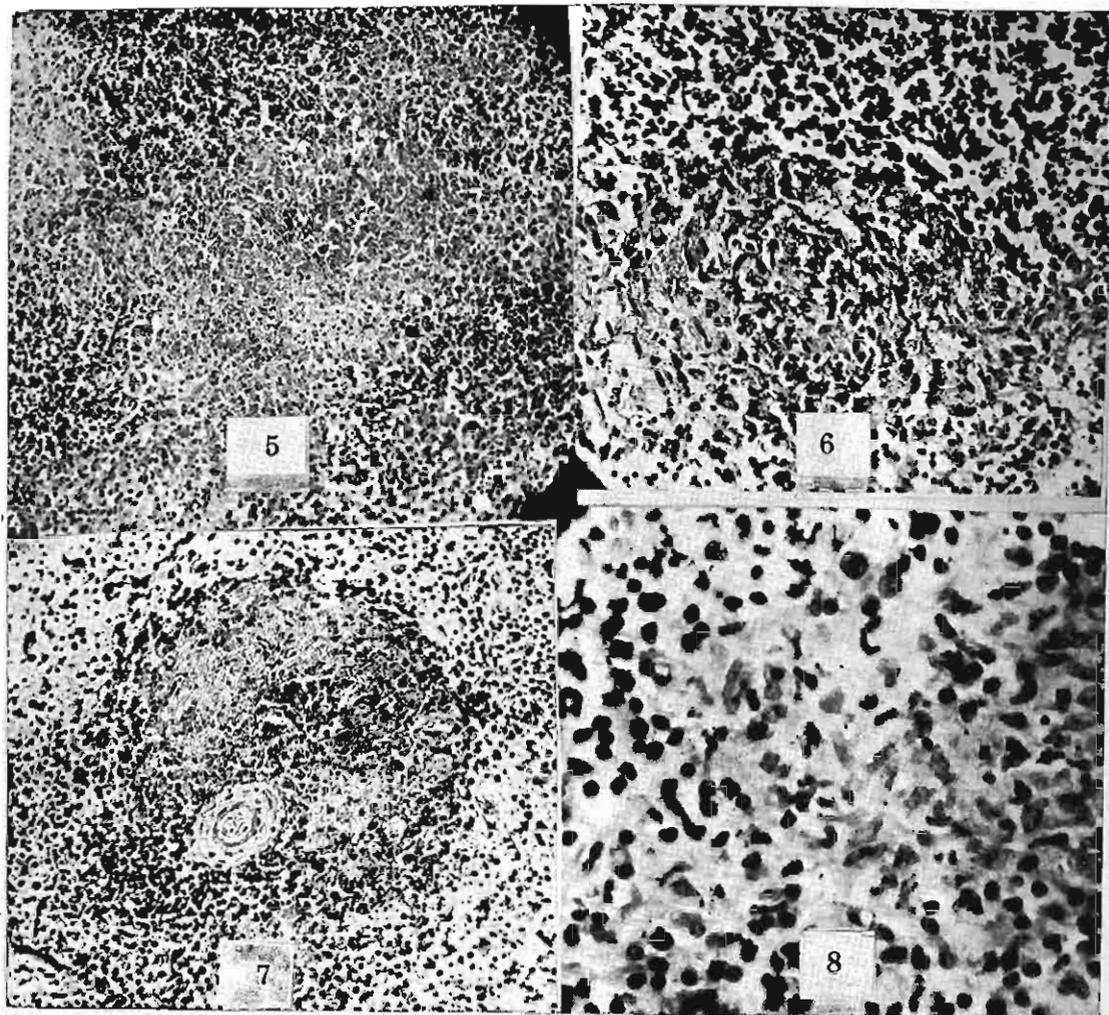


Fig. 5 : A—354—Ganglio linfático. Col. H-E. Foco de necrosis caseosa con grandes monocitos de núcleo hiper cromático en la periferie.

Fig. 6 : A—426—Bazo. Col. H-E. Nodulillo de células epitelioides en la periferie de un folículo linfoide.

Fig. 7 : A—426—Bazo. Col. H-E. Necrosis completa de los folículos linfoides.

Fig. 8 : A—205—Bazo aberrante. Col. H-E. Nodulillo de células epitelioides.

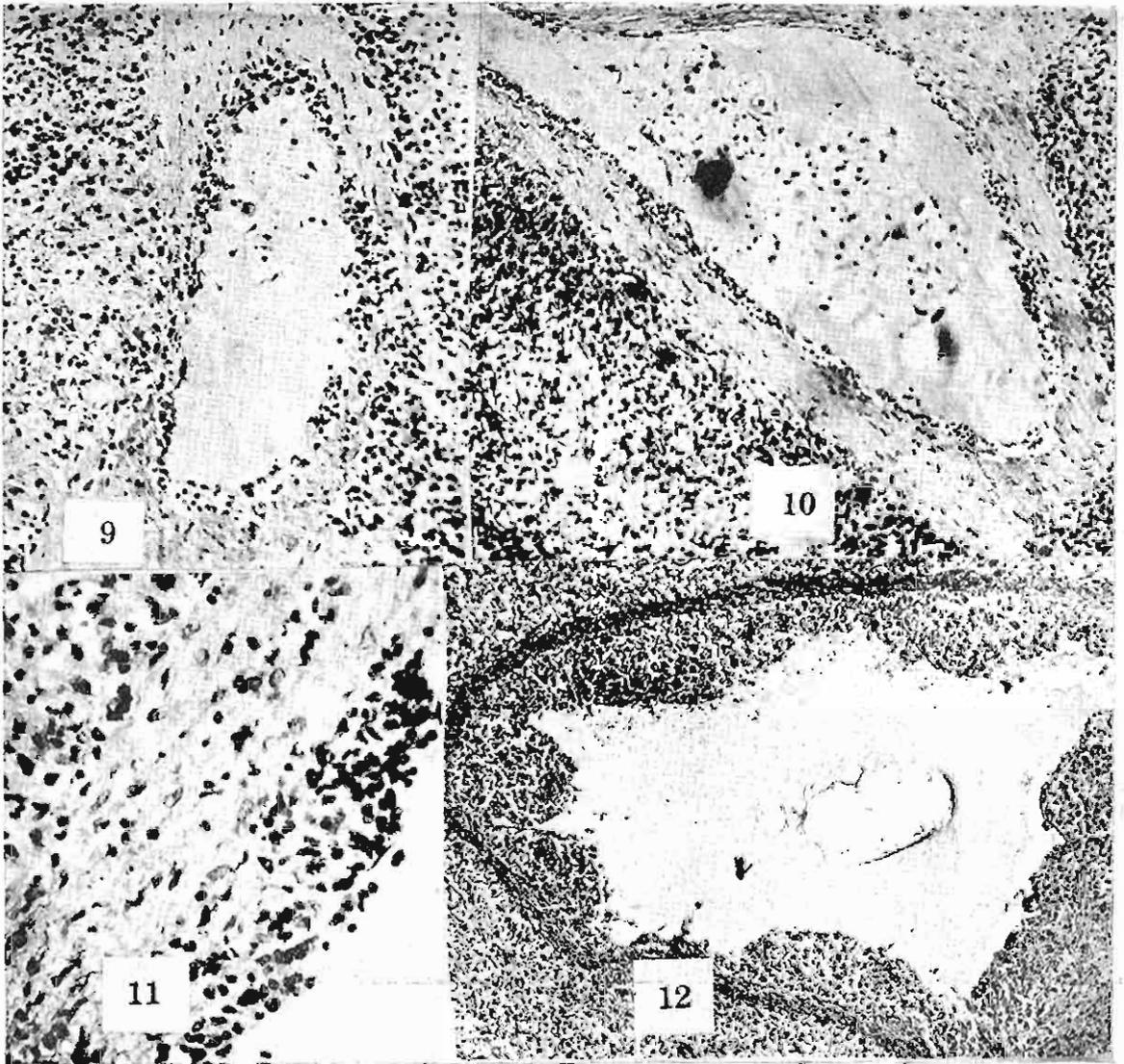
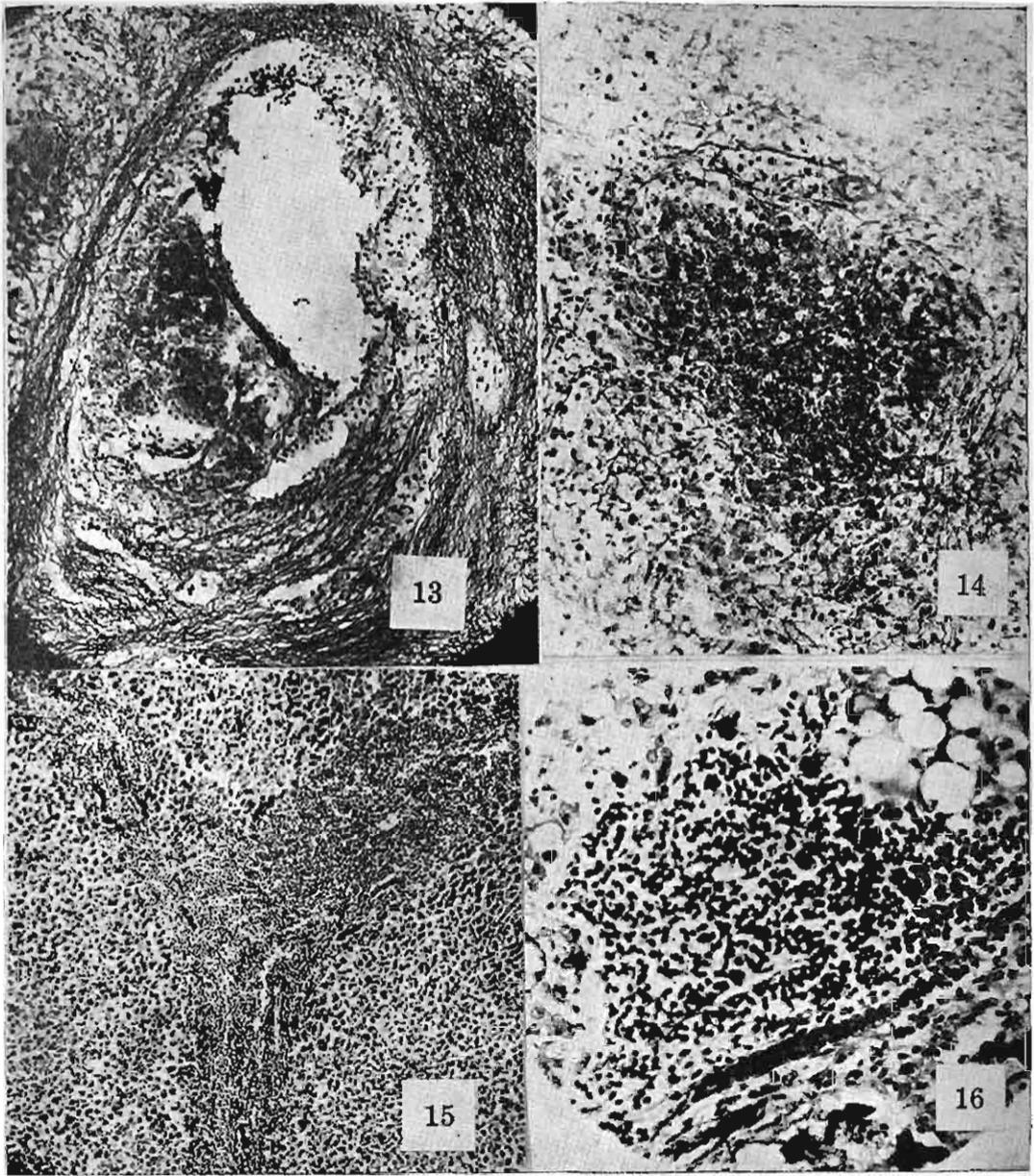


Fig. 9 : A—426—Bazo. Col. H-E. Endoflebitis brucei. Obsérvese, en zonas, invasión y destrucción de la capa media.

Fig. 10 : A—426—Bazo. Col. H-E. Vena con infiltrado difuso subintimal. Endoflebitis brucei.

Fig. 11 : A—394—Bazo. Col. H-E. Granuloma brucei subintimal en una vena.

Fig. 12 : A—354—Bazo. Col. H-E. Múltiples granulomas subintimales en una vena. Apréciase cómo la infiltración inflamatoria proyecta el endotelio disminuyendo la luz del vaso. Endoflebitis brucei.



- Fig. 13 : A—354—Bazo. Col. de Foot. Gran granuloma necrótico subendotelial en una vena. Compárese el aspecto de éste con el granuloma parenquimal de la siguiente microfotografía.
- Fig. 14 : A—354—Bazo. Col. de Foot. Granuloma necrótico en la pulpa esplénica; hiperplasia de fibras reticulares en la periferie.
- Fig. 15 : A—205—Higado. Col. H.E. Infiltrados densos difusos peri-lobulillares. Disociación de la estructura trabecular.
- Fig. 16 : A—185—Higado. Col. H.E. Granuloma brucelórico perilobulillar. Esteatosis a gota grandes.

Gregerson y Lund (33) y Rabson (44). Al tratar de las lesiones vasculares tendremos que referirnos nuevamente a ellas.

*Lesiones en el hígado.*—Conjuntamente con el bazo y los ganglios linfáticos el hígado es uno de los órganos más frecuentemente afectados. Cantaloube (48) señaló ya este hecho diciendo: "La fiebre de Malta tiene escasa predilección por el corazón y el riñón, pero en cambio un verdadero tropismo por el hígado".

De acuerdo con ésto, lesiones en el hígado se han encontrado en todos los casos en que ha sido posible realizar estudios anatómo-patológicos. Eyre (18) en su serie relata congestión y esteatosis perilobulillar, destacando que la brucela puede cultivarse a partir del tejido hepático. Mazza y Jorg (42) encuentran esteatosis, focos de necrosis y granulomas constituidos por linfocitos, células plasmáticas y células gigantes multinucleadas. En otros casos se ha referido infiltrados inflamatorios difusos (39) (40) o lesiones intensas parenquimales con desorganización de la estructura lobulillar, atrofia y necrosis de células hepáticas (35).

Un hecho interesante es la relativa incidencia de traducción clínica hepática ostensible entre los diversos investigadores. Simpson y Fraizer (49) en 63 pacientes infectados por brucela abortus estudiados en Ohio no relatan sintomatología del lado hepático. Giordam Sensenich (50) da cuenta de un solo caso de ictericia en 35 pacientes infectados con brucela abortus. Strong (16) sostiene que ictericia se presenta en casos raros. Harris (16) por el contrario, dice que la hepatitis evidenciada por agrandamiento, dolorabilidad y disfunción es reconocida ahora, por lo menos tan frecuentemente, como la esplenomegalia; anota que ictericia clínica mediana, con incremento de la retención de bromosulfotaleína y del índice icterico ha observado en varios casos. Aznar García (51) en su estudio clínico sobre 176 hepatopatías brucelósicas muestra que el compromiso es, en su mayoría, moderado; la bilirrubina subiría entre 1 y 3 mlgr. en estas hepatitis. Cita como caso intenso uno en el que la bilirrubina llegó a 6 mlgrs. En nuestro medio sorprende el porcentaje de compromiso hepático clínicamente demostrable en los enfermos de brucelosis.

En 1936 Schlierbach y Wurn (52) describieron un paciente que clínicamente presentaba el cuadro de la ictericia catarral el cual luego se comprobó correspondía a una enfermedad de Bang; los autores avanzan la idea de que como consecuencia puede ocurrir la cirrosis hepática y recomienda hacer el despistaje de la enfermedad de Bang en todo caso de ictericia catarral y de cirrosis. La experiencia posterior ha confirmado plenamente esta presunción. Aznar García (15) ha citado el desarrollo

de cirrosis en el curso de la brucelosis y Barker, Capp y Allen (53) destacado la similitud entre la hepatitis crónica (virósica) y la brucelosis crónica. Rottenberg (54) encontró cirrosis atrófica en la autopsia de un paciente con una infección evolucionada en 283 días.

Pese a la firme evidencia de la extensión y grado de la injuria hepática sus verdaderos caracteres solo han comenzado a delinearse en los últimos años con la introducción de métodos de exploración funcional más precisos y con la práctica de estudios histológicos "in vivo" sea con la biopsia por laparatomía o por medio de la punción aspiradora.

Pons, Bacardi y Alvarez (55) (56) en 1945 hacen el estudio del hígado en 10 casos de brucelosis por medio de la biopsia-punción. En algunos había ligera sintomatología hepática y en otros no habían signos ni síntomas, pero en todos encontraron lesiones. Los autores piensan que las alteraciones histológicas no son específicas, pero sí lo bastante características como para diferenciarlas de las hepatitis agudas. T. B. C., etc. En los primeros estadios de la infección se afectarían los vasos y el tejido conectivo hepático, en los períodos más avanzados aparecen acúmulos nodulillares linfoplasmáticos (granulomas) que se distribuyen en el conectivo periportal y entre las trabéculas hepáticas. Distinguen 3 períodos: uno precoz caracterizado por dilatación de los espacios capilares y alteraciones degenerativas de la célula hepática (tumefacción, rexis nuclear y eosinofilia protoplasmática) y en menor grado infiltración de células redondas en los espacios porta. Un período de latencia en el que aparecen granulomas formados por células histiocitarias, fibroblastos y algunos polinucleares, con notable tendencia a la transformación fibrosa. Por último hablan de un período de instalación plena de la hepatitis melitocósica cuyos caracteres histológicos no dan en detalle, señalando tan solo que en las fases más avanzadas se encuentra figuras de pre-cirrosis. Lowbeer (57) encuentra múltiples granulomas en la biopsia hepática de un caso de osteomielitis comprobada bacteriológicamente a *brucela suis*. Hoffbauer y Spink (58) en 5 pacientes con brucelosis activa en los que hacen biopsia hepática encuentran granulomas de células epitelioides, linfocitos y células plasmáticas situados preferentemente entre los cordones hepáticos. Además grados variables de incremento del tejido conectivo portal y ocasionales células hepáticas necrosadas. El estudio funcional completo de estos pacientes demostró que en contraste con las extensas lesiones histológicas las pruebas fisiológicas estaban solo ligeramente comprometidas. En 1949 Delgado Febres (12) presenta 8 casos seleccionados de hepatitis brucelósica en los que hace estudio biopsico hepático y pruebas

funcionales; encuentra en todos ellos esteatosis, focos intralobulillares y periportales con linfocitos, células plasmáticas y mononucleares grandes, y tendencia a la fibrosis. La bilirrubina alta, las pruebas de floculación positivas francas y la fosfatasa alcalina constantemente elevada. Delgado Febres (59) destaca que en contra de lo observado en la ictericia catarral, en la hepatitis brucelósica la elevación de fosfatasa es muy frecuente, dato que le ha servido como elemento de diferenciación diagnóstica. Muchos clínicos del Hospital Loayza (60) nos han manifestado, asimismo, haber observado frecuentemente alzas de la fosfatasa alcalina en el curso de la brucelosis, aún, sin guardar relación estrecha con el nivel de bilirrubina y con las pruebas de función hepática. Llegan a utilizar este criterio para la diferenciación de procesos infecciosos. Durante el ejercicio de nuestro internado tuvimos ocasión de verificar estas observaciones en algunos enfermos. En conexión con el problema de la fosfatasa alcalina en brucelosis es de interés tener en cuenta la posibilidad planteada por Braum (61).

En todos nuestros casos el hígado ha estado marcadamente afectado. En el 1, 3 y 4, hubo manifestaciones clínicas evidentes de ese compromiso.

En el caso 1, paciente que traía un proceso recidivante de 6 meses de evolución encontramos infiltrados difusos y circunscritos con linfocitos e histiocitos, esteatosis y turneación de células hepáticas, proliferación conjuntiva periportal, trombos de pigmento, y proliferación de pseudoconductillos, imágenes que corresponden a una hepatitis intensa en evolución hacia la cirrosis.

En el caso 3 tiene singular importancia por haberse podido verificar la presencia de brucelas en el tejido hepático y establecer así fuera de toda duda la etiología de las lesiones observadas. Además, a estar por nuestra información bibliográfica, es el primer caso bien documentado de *atrofia subaguda de hígado* por brucela melitensis. Clínica y anátomo patológicamente se ajusta, en efecto, este caso a ese diagnóstico.

Interesa aquí establecer las diferencias histológicas que encontramos entre nuestro caso y las atrofas subagudas virósicas estudiadas detalladamente en los últimos años (62) (63). Estas son fundamentalmente las siguientes: a) las lesiones en la atrofia subaguda virósica son característicamente desiguales en diferentes sectores hepáticos. Lucke dice: "The liver is not damaged uniformly, but the extent of damage in different areas varies widely. Large masses of parenchyma are destroyed completely, whereas elsewhere damage is moderate". En nuestro caso las lesiones han comprometido más o menos por igual to-

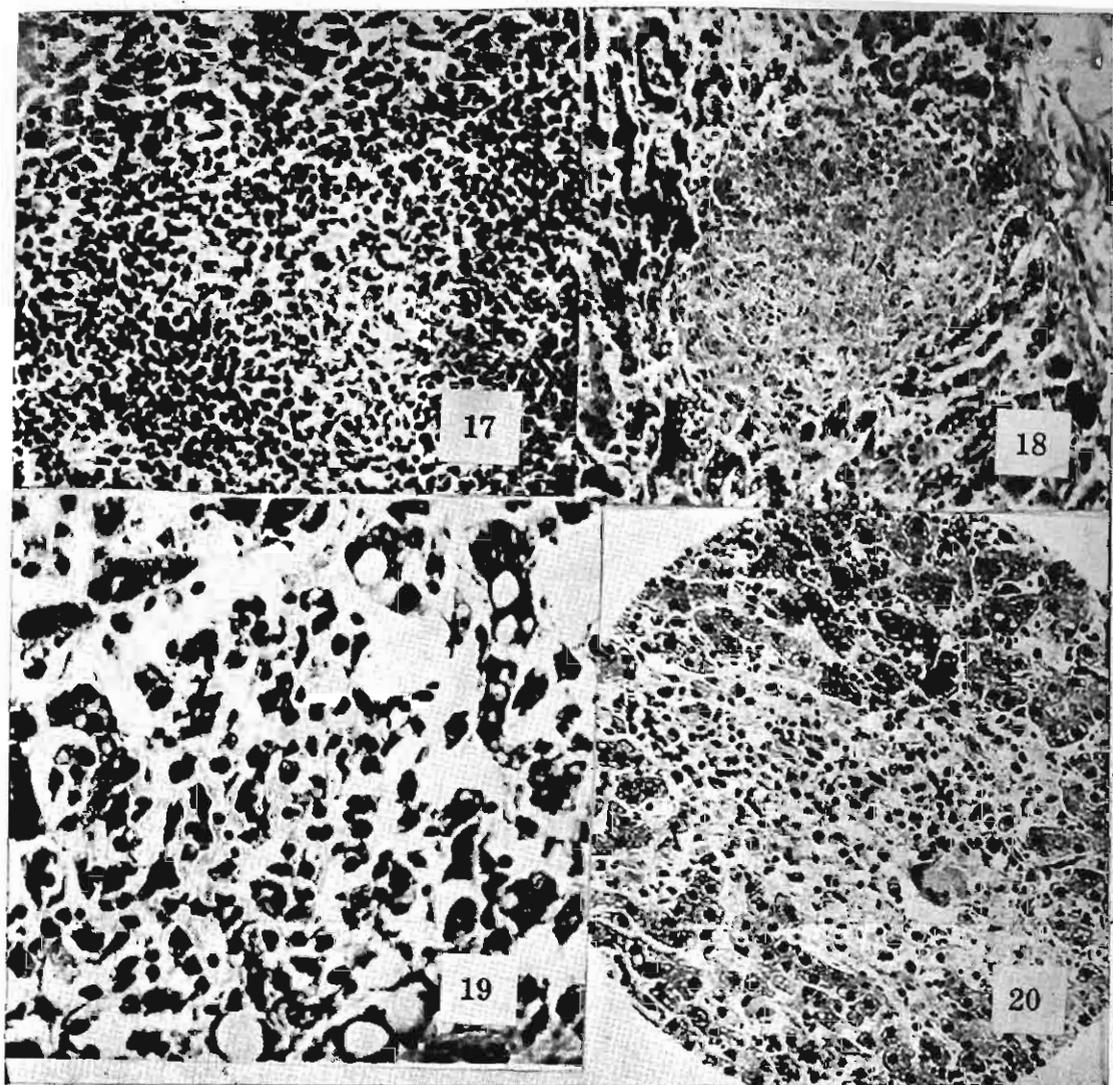
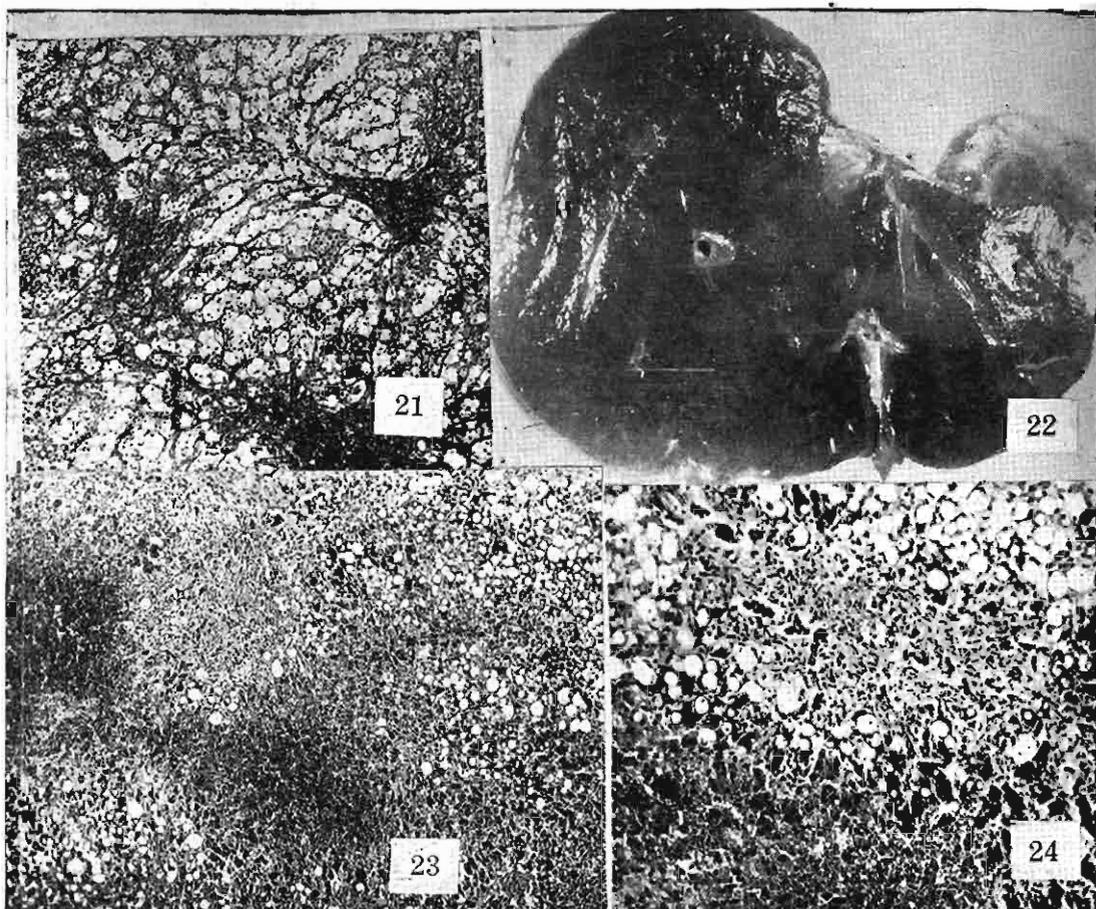


Fig. 17 : A—265—Hígado. Col. H-E. Granuloma con células epitelioides centrales y periferie con linfocitos y monocitos.

Fig. 18 : A—426—Hígado. Col. H-E. Granuloma intralobulillar en necrosis.

Fig. 19 : A—354—Hígado. Col. H-E. Foco de proliferación de células de Kupffer intercordonal.

Fig. 20 : A—426—Hígado. Col. H-E. Granuloma intralobulillar constituido por proliferación histiocitaria e infiltración linfoide. Obsérvese una célula gigante multinucleada.



- Fig. 21 : A—185—Hígado. Col. de Foot. Marcada proliferación de fibras reticulares en los espacios periportales y perilobulillares. Las zonas más densas corresponden a los infiltrados.
- Fig. 22 : A—241—Superficie de sección del hígado. Moteado alternante amarillento y rojizo.
- Fig. 23 : A—241—Hígado. Col. H-E. Visión a pequeño aumento. Grandes áreas de necrosis roja.
- Fig. 24 : A—241—Hígado. Col. H-E. Proliferación de pseudoconductillos. Repleción de los sinusoides con hemáties. Esteatosis.

dos los segmentos hepáticos, b) la ausencia de signos de muerte lenta celular —esteatosis, coagulación citoplasmática— es otro elemento característico de la hepatitis virósica. Por el contrario, en el caso que relatamos éstas han sido figuras prominentes y c) en la hepatitis epidémica hay reacción inflamatoria con polinucleares, linfocitos, células plasmáticas y macrófagos a nivel de las zonas necrosadas. En nuestro caso hemos encontrado, en zonas de parénquima conservado, focos inflamatorios circunscritos intercordones constituidos por proliferación de células endoteliales, semejante a los granulomas vistos en los otros casos.

En los casos 2, 4, 5 y 6 relatamos típicos granulomas brucelósicos y signos degenerativos parenquimales.

De la revisión bibliográfica y del estudio que hemos realizado se desprende que el compromiso hepático puede adoptar los siguientes tipos clínicos patológicos: a) hepatitis inaparente: damos esta denominación a todos los casos de brucelosis en los que no hay manifestaciones clínico-funcionales atribuibles a lesión del órgano. Ya hemos dicho que en todas las autopsias relatadas se ha encontrado signos mayores o menores de injuria hepática y Pons y Bacardi han comprobado "in vivo", en ausencia de sintomatología, la constancia de la alteración histológica. Se puede decir que hay lesión hepática en todo caso de brucelosis, aunque ésta, muchas veces, no se traduce en la clínica; b) hepatitis aguda o subaguda: corresponden a este tipo todas las formas de compromiso hepático con traducción clínica moderada o intensa que aparecen en el curso de las infecciones agudas y subagudas, o de manera esporádica en alguna de las recidivas, y que siguen por lo general, una evolución benigna; c) hepatitis crónica, precirrosis y cirrosis: en muchos casos, como en el 1 que hemos relatado, el compromiso hepático manifiesto sigue una larga evolución o marcha paralelo con las pousses recidivantes, llevando en último término a la cirrosis; d) atrofia subaguda y aguda del hígado: por alguna razón en ciertos casos el ataque de las brucelas es más intenso sobre el parénquima mientras que la reacción intersticial es menos marcada. Se presenta entonces, como en nuestro caso 3, clínicamente profundo compromiso que llega al coma hepático y anátomo patológicamente cuadros histológicamente de atrofia subaguda. Es posible también, por supuesto, que ocurran casos de atrofia aguda.

Para terminar queremos destacar, una vez más, el hecho de que en nuestro medio el compromiso hepático de intensidad mediana o grande parece más frecuente que en otros. En 3 de nuestros 6 casos y en los 2 fatales de Ginochio (11) la lesión fundamental estuvo locali-

zada en el hígado. Es posible que para esto contribuyan factores dietéticos que hoy sabemos (64) predisponen a una más grave lesión parenquimal. La población hospitalaria en la que se han hecho estos estudios corresponde a gente de pobre condición. La presencia constante de esteatosis en nuestros casos y en los relatados por Delgado Febres, puede ofrecerse como argumento que fundamenta esta interpretación.

*Lesiones gastro intestinales.*—En el tubo digestivo no ocurren lesiones específicas o características.

Hughes (65) señaló congestión de todo el tracto gastro-intestinal, más marcada en el intestino grueso donde la mucosa estaba edematosa y, en casos, inflamada. Bruce (66) observó tumefacción y proliferación de las placas de Peyer. Eyre (18) encuentra pequeñas áreas de congestión localizada en la mucosa y submucosa y ocasionalmente focos hemorrágicos; cita a Marston quien impresionado por estas lesiones propuso el nombre de fiebre gástrica remitente del mediterráneo; en los casos crónicos, especialmente en los asociados con diarrea, el epitelio puede sufrir necrosis superficial. La ulceración franca del intestino parece ser una figura anatómica rara en brucelosis. Bousfield (67) señaló un caso de úlceras intestinales, pero se plantean dudas sobre la naturaleza brucelósica de las mismas. Frecuentemente no se refieren lesiones gastro intestinales en los relatos necrópsicos (38) (44). Paradójicamente parece haber evidencia (68) que los portadores de úlcera péptica son más propensos a infectarse a través de la mucosa erosionada.

En nuestros casos hemos encontrado hiperplasia de los folículos linfoides a lo largo de todo el tracto digestivo, hialinización en muchos folículos, infiltración leve de la mucosa con mononucleares y edema de la submucosa. En el caso 6 la infiltración inflamatoria esofágica y gástrica fué singularmente intensa.

En 1943 Maldonado Allende (69) relató el caso de una paciente que presentaba un proceso infeccioso con períodos febriles irregulares que databan de varios meses y que llega a la consulta por tener hematemesis y melena, sin mayores síntomas del lado digestivo; el estudio radiológico repetido y el quimismo gástrico, normal; Huddleson positivo al 1/600 y prueba de Burnet +++; no compromiso hepático. En ausencia de diátesis hemorrágica, cirrosis y ulcus llega al diagnóstico de gastritis hemorrágica brucelósica. Krohman (70) ha descrito gastroduodenitis hemorrágica en el curso de la fiebre de Malta. Estos casos tienen singular interés para la interpretación del nuestro 2. En él se presentaron hematemesis que llevaron a la muerte, encontrando a la autopsia

el estómago lleno de sangre aunque sin alteraciones groseras. No hubo sintomatología del lado hepático, lesiones cirrósicas o necróticas extensas para justificar un síndrome hemorrágico por insuficiencia hepática, ni cuadro discrásico sanguíneo. Por el contrario, relatamos reacción inflamatoria a nivel de la mucosa del esófago e intestino. Es posible que se trate de un caso semejante al de Allende. Lamentablemente no hemos podido hacer el estudio histológico del estómago. Se ha señalado (18) la facilidad con que se producen hemorragias, aún a las más leves injurias, como resultado, al parecer, de alteraciones en los vasos sanguíneos. Harris (6) refiere que varios autores han notado hemorragias en ausencia de ulceración. Es posible que mecanismos del tipo de la reacción de Shwartzmann (71) que hoy sabemos puede ocurrir con productos brucelósicos (72) jueguen algún rol en estas hemorragias.

*Lesiones renales.*—Alteraciones secundarias degenerativas del epitelio renal son frecuentes en las formas agudas. El ataque directo de las brucelas al intersticio o al parénquima también puede, sin embargo, ocurrir.

Corresponde a un peruano, Bravo Otaiza (73), el haber destacado la frecuencia de nefropatías de curso benigno en la brucelosis. En 1929 presenta el estudio de 12 casos de fiebre de Malta en 9 de los cuales llega al diagnóstico de nefritis focal por el estudio clínico y funcional renal (prueba de Volhard, F.S.F. etc.). En los 2 casos que describe el autor con resultados anátomo-histológicos las lesiones fundamentales renales corresponden al tipo de nefritis intersticiales. Mazza y Jorg (42) hacen el diagnóstico anatómico de glomérulo nefritis difusa aguda y glomérulo nefritis difusa en fase de reparación en 2 de sus casos. Sharp (74) considera a las nefritis como complicaciones. Sprunt y McBryde (38) encuentran focos de necrosis en los tubos contorneados y algunos glomérulos tumefactos. Wechsler y Gustafson (36) encontraron focos de necrosis con infiltración de polinucleares y linfocitos. Call, Baggens-toss y Merritt (41) encontraron infiltración intersticial con mononucleares en sus dos casos. Meyer (75) observó en un caso mortal de infección por brucelas suis, pequeños abscesos renales localizados en la corteza, hemorragias intersticiales y colonias de gérmenes intracelulares en la cápsula de Bowman y en el epitelio de las asas proximales, alrededor de las cuales había gran cantidad de células de tipo linfocitario. En el caso de DeGowin y colaboradores (35) hubo evidencia clínica de intensa nefritis (cilindros granulosos, hematíes, etc. en la orina); a la autopsia encontraron riñones de 210 gramos con nódulos

amarillentos de 1 a 2 mm. distribuidos en la cortical, congestión y zonas de hemorragia; microscópicamente había nefritis difusa, en zonas abscesos con polimorfonucleares y en otras infiltración intersticial con linfocitos, células plasmáticas y grandes mononucleares, y alteraciones secundarias en glomérulo y túbulis. Tovar (40) observó focos intersticiales de infiltración inflamatoria linfocelular, proliferación de la cápsula de Bowman y aumento del número de células en las asas capilares; los cultivos de fragmentos del riñón fueron positivos para *Brucella melitensis*.

En nuestros casos 1 y 2 describimos infiltrados difusos con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. Como en los casos de Bravo Otaiza, DeGowin, Wechsler, Call y Meyer, aquí la lesión principal asienta en el intersticio. Cuando el ataque es muy intenso y agudo puede originar formación de abscesos y por su extensión, falla de la función renal (35) (75). Nuestro caso 4 presentó un cuadro clínico y anátomo patológico en todo comparable a estos últimos, empero, se aisló por cultivo de orina una salmonella que también puede dar alteraciones semejantes, por lo que no podemos atribuir éstas a la fiebre de Malta pese a que se aisló brucelas a partir del bazo y de los ganglios linfáticos en este caso.

En el 1 encontramos granulomas subendoteliales en algunas venas, similares a los hallados en el bazo de los casos 4, 5 y 6. En el caso 3 relatamos una típica nefrosis colémica asociada a la atrofia subaguda hepática.

*Lesiones genitales.*—No se ha establecido hasta el presente los caracteres anátomo patológicos de las lesiones brucelósicas genitales.

Eyre (18) señaló como no infrecuentes la orquitis y epididimitis de mediana intensidad. Es bien sabido que en el curso de la brucelosis se puede presentar orquitis, epididimitis, prostatitis, etc., en el hombre, como resultado de metástasis sépticas, las cuales siguen por lo general, una evolución benigna (18) (49) (40). La anatomía patológica de estas lesiones es, sin embargo, mal conocida. Rothembery (54) describió completa aspermatogénesis, con evidencia de orquitis intersticial activa, áreas de atrofia fibrosa y vacuolización epitelial. Sprunt y Mc Bryde (38) encontraron infiltración intersticial con grandes mononucleares en el epidídimo. McVay, Guthrie, Michelson y Sprunt (76), aislaron brucelas en cuatro de 82 especímenes quirúrgicos de próstata encontrando en el examen histológico vascularitis de las pequeñas arteriolas, vénulas y capilares e infiltración intersticial a predominio de eosinófilos.

En el ganado vacuno el aborto es uno de los principales síntomas de la enfermedad. En humanos se ha observado también el aborto atri-

buble a brucelosis. Simpson y Fraizer (49) relataron haber observado 5 casos de mujeres sin evidencia de sífilis quienes habían abortado repetidamente, y que presentaban antecedente de infección melitocósica y aglutinaciones positivas entre 1/80 y 1/320. Tovar (40) sostiene que el aborto se presenta en un porcentaje elevado de enfermas de brucelosis, aunque, hace notar a su vez, que en un porcentaje también elevado las enfermas llegan a feliz término. Carpenter y Boak (77) estudiaron 28 fetos y 34 placentas de casos de aborto espontáneo en personas sin reacción serológica positiva para lues. Hicieron macerados y cultivos, así como inoculaciones en cobayos. En un solo caso encontraron brucela abortus, en el feto y en la placenta.

Eyre (18) en la descripción clínica de la enfermedad señaló que, en casos, se observa vaginitis catarrales. Amoss, (78) logró aislar brucelas de un quiste ovárico. Grad (79) ha destacado la importancia del compromiso genital femenino en brucelosis señalando como elementos característicos los siguientes: a) discordancia entre los hallazgos pélvicos mínimos y los síntomas generales importantes, b) características remitentes de la enfermedad, c) paralelismo entre la mayoría de los síntomas genitales y generales en cada empuje, d) asociación de un proceso de tipo inflamatorio anexial o parametrial con trastornos del ciclo, e) el hallazgo del cuerpo uterino agrandado y doloroso a la presión y a la movilización y rebelde a todo tratamiento; o asociado a ovaritis unilateral, y f) la iniciación de una ginecopatía después del parto o aborto espontáneo. Recomienda como útil para el diagnóstico la reacción focal desencadenada por la intradermo reacción de Burnet. Corrales (80) cita el caso de una enferma de 53 años quien llega al hospital con un cuadro infeccioso, presentando en el examen clínico una tumoración hipogástrica dura, dolorosa, que fué catalogada como fibroma uterino; las aglutinaciones repetidas fueron positivas para brucelas; el cultivo practicado con muestras de endometrio tomadas con la cureta de Novack arrojó brucela melitensis; instituido el tratamiento con aureomicina cedió el proceso infeccioso y desapareció la tumoración; hace el diagnóstico de metritis brucelósica. McVay, y colaboradores (76) en un análisis destinado a precisar si en una zona endémica la brucela podría hallarse en tejidos crónicamente inflamados, logran aislar este germen en dos de 93 trompas extirpadas quirúrgicamente. El examen histológico reveló gran número de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio.

En el caso 4 encontramos disociando la capa muscular de las trompas, granulomas constituidos por células mononucleares de amplio protoplasma eosinófilo, núcleo arriñonado, similares a los que hemos relatado en otros órganos. No hay referencias en la literatura a este

tipo de lesión. El haber comprobado bacteriológicamente la etiología de este caso y la semejanza en la respuesta inflamatoria dan importancia a la observación. Creemos que representa la característica de la salpingitis brucelósica.

*Lesiones en el corazón.*—La inflamación de todas las capas del corazón puede ocurrir en brucelosis. El endocardio y el miocardio son los más frecuentemente comprometidos. La endocarditis brucelósica sigue, por lo general, un curso clínico subagudo, asienta sobre válvulas previamente dañadas y se caracteriza por la tendencia a la ulceración.

En 1929 De la Chapelle (39) presenta el primer caso bien documentado de endocarditis vegetante brucelósica; las valvas aórticas anteriores estaban destruidas y presentaban masas vegetantes; hubo un cuadro clínico de endocarditis subaguda y se aisló *brucela melitensis* por hemocultivo. Wechsler y Gustafson (36) relataron un caso de endocarditis brucelósica ocurrida sobre una válvula aórtica bicúspide. Había ulceración y perforación de la pared en la zona de implantación de la vegetación. Spink, Titrud y Kabler (34) describieron endocarditis vegetante sobre una válvula mitral esclerosa por antigua valvulitis, logrando comprobar por frotis directo y por cultivo la presencia de *brucela abortus* en la vegetación; había además miocarditis subaguda. Call y Baggenstoss (41) describieron dos casos de endocarditis brucelósica de la válvula aórtica, haciendo hincapié sobre la tendencia destructiva de este tipo de endocarditis. De Gowin, Carter y Borts (35) encontraron endocarditis úlcero-vegetante de la válvula mitral y múltiples focos intersticiales de infiltración inflamatoria con grandes células mononucleares pálidas, linfocitos, células plasmáticas y ocasionales polinucleares en el miocardio. Amuchástegui (81) describe en el miocardio de un caso mortal de brucelosis aguda "granulomas redondeados, constituidos por tejido conjuntivo laxo, pequeños vasos capilares y abundantes linfocitos, células plasmáticas, histiocitos, monocitos y algún eosinófilo". Herrera (82) hace el diagnóstico de miocarditis parenquimatosa e intersticial en 2 casos estudiados a la autopsia. Amuschástegui y Elkeles (83) relataron un caso de infección por *brucela melitensis* a evolución aguda con lesión endomiocárdica y pericarditis hemorrágica, aislándose *brucela melitensis* del líquido pericárdico.

No hemos encontrado lesiones endocárdicas en los casos estudiados. En los 1, 2 y 3 relatamos infiltrados intersticiales con histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y ocasionales polinucleares; las fibras musculares a nivel de los infiltrados inflamatorios mostraban diversos grados de necrosis. Estas lesiones corresponden al tipo de las miocarditis intersticiales y son similares a las que han descrito otros autores en la

brucelosis. En el caso 4 encontramos leve inflamación en el pericardio visceral.

*Lesiones vasculares.*—En varios de los casos mortales relatados en la literatura se refieren lesiones vasculares cuya importancia no se ha destacado, sin embargo, hasta el presente.

Wohlwill (19) describió el caso de un paciente con aglutinaciones 1/3,200 para brucela abortus quien cuando parecía entrar en convalecencia de su proceso infeccioso fallece violentamente por una embolia pulmonar. A la autopsia encuentra trombosis del tronco común de las arterias pulmonares, originada por desprendimiento de un émbolo de una lesión trombotológica de la pierna. Hansmann y Schenken (84) encontraron un aneurisma micótico de 9x6x6 mm. en la arteria basilar. Bagley, Muller y Wells (37) presentaron el caso de un hombre de 46 años que traía desde meses un cuadro infeccioso. Se le encontró aglutinaciones positivas al 1/320 y se aisló brucela abortus por hemocultivo. A los 25 días de evolución hospitalaria acusa intenso dolor en el muslo izquierdo, 4 horas después el dolor se exacerba y aparece opresión precordial seguida de disnea, cianosis y muerte. A la autopsia encuentra un coágulo ante mortem que ocluía la arteria pulmonar izquierda y parte de la derecha. La vena femoral izquierda presentaba un trombo, pero no había signos de flebitis. DeGowin y colaboradores (35) describieron ruptura de un aneurisma micótico disecante de la arteria femoral izquierda en un paciente infectado con brucela suis. Call, Baggenstoss y Merritt (41) encontraron aneurisma micótico de la arteria renal izquierda. Ginocchio (11) relató un caso de trombo flebitis porto-esplénica. Eyre (18) supuso que frecuentemente ocurrían lesiones capilares, aunque no precisó la naturaleza de ellas. Löffler y Von Albertini (43) llamaron la atención sobre la presencia de endoflebitis de las venas esplénicas. Gregersen y Lund (33) describieron inclusiones focales de células redondas en la pared de las venas trabeculares esplénicas y algunos trombos organizados. Rabson (44) encontró en una gran vena esplénica una área bien marcada de endoflebitis, a cuyo nivel había infiltración inflamatoria granulomatosa subendotelial semejante a la del parénquima.

En los casos 4, 5 y 6 encontramos lesiones vasculares esplénicas caracterizadas por densos infiltrados subendoteliales con células mononucleares, que llegaban, en el caso 4 a ocluir la luz del vaso; en otras zonas formaban granulomas necróticos subendoteliales. En el caso 3, encontramos en las meninges además de las lesiones de infiltración inflamatoria perivascular arteriolas o vénulas con necrosis fibrinoide endotelial y disociación de la capa media por edema; muchos capilares

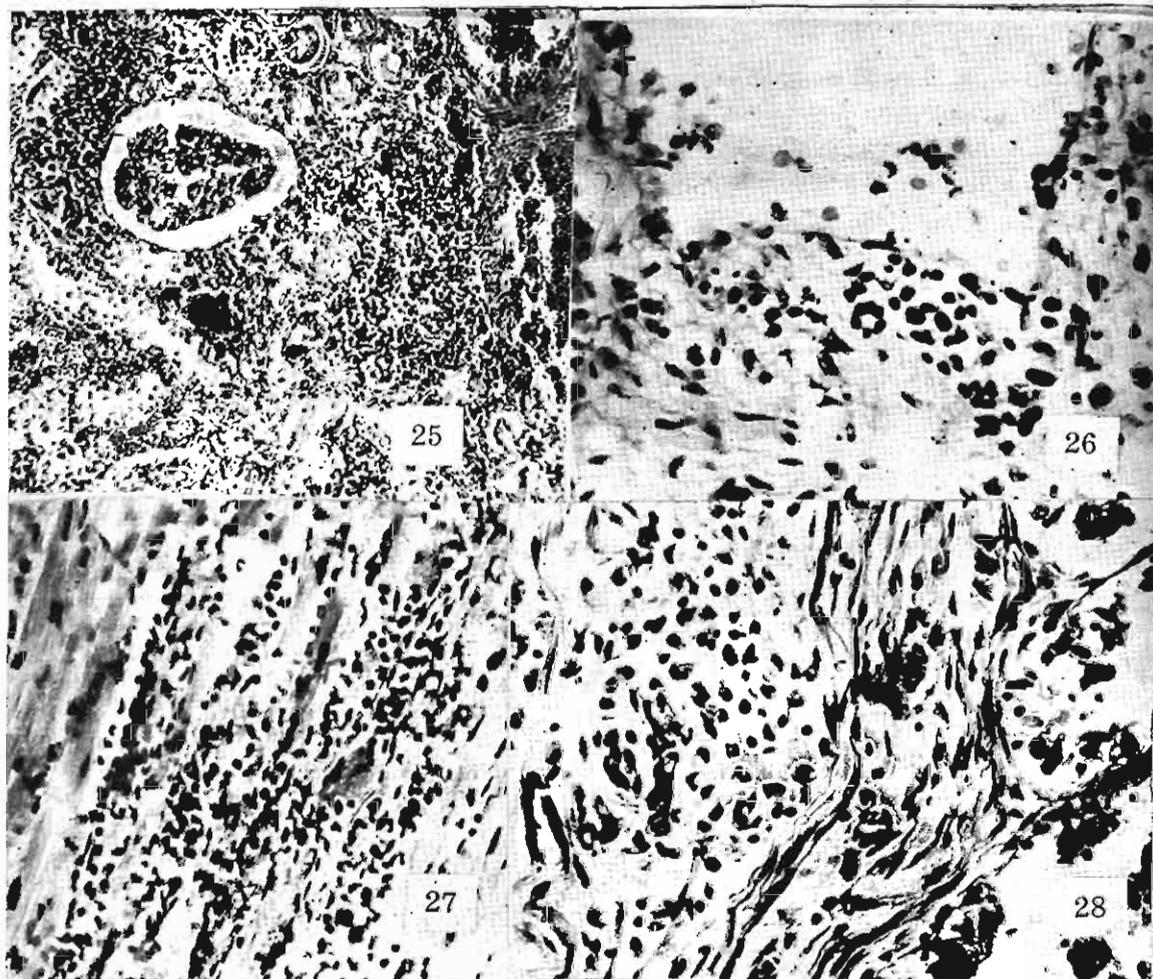


Fig. 25 : A—185—Riñón. Col. H-E. Marcada infiltración intersticial con células mononucleares. Nefritis intersticial.

Fig. 26 : A—185—Riñón. Col. H-E. Foco inflamatorio circunscrito subendotelial en una vénula.

Fig. 27 : A—295—Corazón. Col. H-E. Infiltrado intersticial con monocitos, linfocitos y ocasional polinuclear; degeneración de las fibras miocárdicas.

Fig. 28 : A—354—Trompa. Col. H-E. Granuloma de grandes mononucleares y linfocitos, disociando la capa muscular.

mostraban proliferación adventicial de células fijas, semejante a la encontrada por Klemperer (85) en una lesión dérmica brucelósica. Infiltrados subendoteliales relatamos también, en vasos renales, en el caso 1.

Todas estas lesiones traducen, en nuestro concepto, la capacidad de las brucelas de parasitar los endotelios; de ellos pasa a los elementos subendoteliales y peritelios. Es interesante destacar la similitud entre las lesiones vasculares que comentamos y las descritas por Churg y Strauss (86) como granulomatosis alérgica vascular y por Zeek, Smith y Weeter (87) con el nombre de "hypersensitivity angitis". Es posible que los fenómenos de hipersensibilidad, cuya importancia para determinar las características de las lesiones hemos podido verificar en la parte experimental de este trabajo, jueguen un rol también en la calidad e intensidad de estas lesiones. La proliferación adventicial relatada por Klemperer y la que hemos encontrado en los capilares meníngeos son comparables a la reacción peritelial ("reacción peritelial de Weiss") descrita por Weiss (88) en la enfermedad de Carrión en la fase que antecede al brote verrucoso.

Las trombosis y aneurismas micóticos que a veces se han descrito en el curso de la infección pueden considerarse consecuencias de estas lesiones vasculares.

*Lesiones en las serosas y en los huesos.*—"La artralgia es uno de los síntomas cardinales de la fiebre ondulante". "Las articulaciones se hinchan, están calientes y extremadamente dolorosas, pero no hay enrojecimiento de la piel correspondiente" (16). El pericardio, las pleuras y el peritoneo también son atacados por las brucelas, dando lugar a cuadros inflamatorios exudativos de los cuales es posible aislar el germen.

Eyre (18) encontró el líquido pericárdico frecuentemente aumentado, claro o sanguinolento; usualmente contenía *micrococcus melitensis*. Mazza y Jorg (42) encontraron, en uno de sus casos, líquido turbio, purulento, en las cavidades pleurales. Tovar (40) halló abundante derrame ascítico; por punción abdominal obtuvo 24 horas antes de la muerte líquido citrino con gran cantidad de neutrófilos, el cual dió una reacción de Rivalta positiva, y reacciones de aglutinación y cultivos positivos a brucelas. Antonini y Coulon (89) aislaron brucela melitensis de una hidrartrosis de la rodilla sobrevenida como manifestación aislada en una recaída al quinto mes de una fiebre de Malta. Exceptuando la descripción de Amoss (6) quién encuentra en su caso comprobado bacteriológicamente nodulillos blanquecinos en todo el perito-

neo, constituidos por infiltración linfoide y células gigantes, no hemos encontrado relatos anatómo patológicos sobre las características de las lesiones brucelósicas en las serosas. En el caso 1 encontramos peritonitis sero fibrinosa con gran cantidad de polinucleares, células endoteliales y macrófagos en el sedimento. El compromiso peritoneal en este caso lo interpretamos como resultado de una diseminación final. Similares células encontramos en el sedimento del líquido ascítico en el caso 2. En el 4 hallamos reacción de aglutinación positiva a brucelas en el líquido pleural y en el 5, en el líquido peritoneal.

Poco es también conocido sobre las lesiones provocadas por las brucelas en el sistema óseo. Lowbeer (90) relató un caso de osteomielitis de los huesos iliacos comprobada bacteriológicamente a brucela suis, en el cual el examen histológico reveló destrucción total de la cortical con un tejido de granulación compuesto de pequeñas y grandes células mononucleares con tendencia a experimentar necrosis caseosa. En la periferie había marcada osteoesclerosis que es considerada como de significación en la osteomielitis brucelósica. Herrera (82) señala en 7 casos estudiados en la autopsia extensas lesiones en la columna vertebral. Los discos vertebrales, sobre todo, lumbares, están irregulares, unos grandes, otros pequeños, con zonas fragmentadas y de reblandecimiento. En pleno cuerpo esponjoso vertebral se encuentra formaciones blanquecinas, amarillentas, que en su mayor parte parecen dependencias directa de los discos con los que se continúan. Son de contorno irregular, geográfico y su tamaño varía desde el de un grano de trigo al de una almendra. El examen histológico muestra que están constituidos por tejido cartilaginoso y hialino, escaso en células, abundante en sustancia fundamental. Estos nódulos cartilaginosos presentan centro necrótico, observándose en la periferie robustas trabéculas óseas que se continúan por fuera con las laminillas óseas del hueso esponjoso del cuerpo vertebral. No se observan lesiones de carácter específico ni osteomielíticas en actividad.

En el caso 4 encontramos en la médula ósea esternal focos circunscritos de grandes células mononucleares de protoplasma eosinófilo semejantes a los granulomas de otros órganos.

*Lesiones en el sistema nervioso.*—Todas las localizaciones imaginables en el sistema nervioso pueden ocurrir en brucelosis. Hartley, Milice y Jordan (91) describieron un caso de meningitis aguda en el cual se logró aislar brucela suis a partir del líquido cefaloraquídeo. Sanders (92) relató un caso similar que terminó fatalmente. Roger y Poursines (93) hicieron la primera descripción clínica detallada de las meningo neuro-brucelosis. Posteriormente se ha estudiado cada vez con más

interés esta forma de localización brucelósica. Se han citado mielitis subagudas tardías (94) (8), meningo mielitis (9) y meningo radículo mielitis (9). Rodríguez Vila (95) hace la siguiente clasificación clínica de las posibles lesiones neurobrucelósicas: síndromes meníngeos: a) meningitis brucelósica propiamente dichas, b) meningitis satélite, sintomáticas de neurobrucelosis, c) meningitis latente de las brucelosis crónicas, d) síndromes visceromeningeos. Síndromes encefálicos: a) meningo encefalitis, b) vasculo meningitis encefálica subaguda angioespásticas, c) síndromes encefálicos focales. Síndromes medulares: a) mielitis puras, b) meningo mielitis. Síndromes radiculares: a) meningo radiculitis, b) meningo radículo neuritis. Síndromes periféricos puros: a) neuritis y polineuritis.

Como ocurre en la mayoría de los aspectos patológicos de la brucelosis, son pocos los relatos anatómicos de estas lesiones. En 1932 Hansmann y Schenken (84) hacen la descripción anátomo-patológica de un caso de meningo-encefalitis comprobada a *Brucella suis*. La leptomeninge de la porción anterior y central de ambas superficies externas de los hemisferios cerebrales contenían numerosos "tubérculos" gris blanquecinos que se disponían en forma arracimada a lo largo de los vasos. Rodeado de gran cantidad de sangre se halló un aneurisma de la arteria basilar a la altura del puente de Varolio. En el examen histológico encuentran moderada proliferación celular e infiltración con células plasmáticas, linfocitos y grandes monocitos en la pia y aracnoides. Los "tubérculos" estaban constituidos por masas de tejido conectivo hialinizado con ligera infiltración inflamatoria crónica. En una área donde la infiltración inflamatoria era más intensa había necrosis y numerosos polinucleares. En otra similar la porción central estaba compuesta de grandes células mononucleares rodeadas por linfocitos. En varias colecciones inflamatorias había vasos neoformados. Interpretan estas áreas como representantes de las diversas etapas en la formación del "tubérculo", desde la necrosis a la hialinización del tejido conectivo. Había elevaciones, depresiones irregulares y proliferación, en zonas, del epitelio ependimario. En el encéfalo encuentran dos pequeñas zonas de reblandecimiento. El perineuro de las raíces nerviosas mostraban infiltración inflamatoria. Levison y Christoffersen (96) describieron un caso de paquimeningitis hemorrágica espinal en el curso de la fiebre de Malta. Hubo un cuadro de paraplejía que motivó la intervención quirúrgica. En el acto operatorio se encuentra espesamiento de la duramadre a nivel de la octava vértebra dorsal. El examen histológico muestra un tejido fibroso periférico, una vieja capa de sangre coagulada y hacia dentro tejido de granulación vascular, con células degeneradas

en disposición nodular, sin células gigantes. Rabson (44) cita a Bergmarñ quién encontró una meningo encefalitis crónica con infiltración de células redondas especialmente alrededor de algunos vasos en la protuberancia y a lo largo de la cisura de Sylvio. Call, Baggenstoss y Merritt (41) encuentran hemorragia en la pia y colecciones inflamatorias predominantemente perivasculares de histiocitos y fibroblastos en el céfalo.

En el caso 3 hubo signos clínicos de irritación meníngea, encontrando a la autopsia nodulillos grisáceos a lo largo de los vasos subaracnoideos en la localización semejante a la descrita por Hansmann y Shenken. El examen histológico reveló edema, congestión y densa infiltración con diversas células mononucleares en el espacio subaracnoideo. En zonas, había predominio de grandes monocitos los cuales forman focos circunscritos con tendencia a la necrosis. Los nodulillos corresponden a focos paravasculares de necrosis coagulativa de estas células mononucleares. En muchos se vió, además, mallas fibrinosas, y en algunos polinucleares. Como en el caso de Hansmann y Shenken encontramos manguitos de infiltración perivascular en diversos sectores encefálicos. Estos autores describen los nodulillos como constituidos por tejido conectivo hialinizado y piensan que representan la fase final de un proceso necrótico anterior. Nosotros hemos encontrado, precisamente, esta fase de la lesión. Los nodulillos han sido de carácter exudativo infiltrativo necrótico y traducen, en nuestro concepto, la llegada del germen por vía sanguínea en un terreno altamente sensibilizado. Este caso tiene el interés, de otro lado, de ser el primer relato anátomo-patológico de meningo encefalitis, comprobada, a brucela melitensis.

En el 1 describimos ligera inflamación encefálica.

En el caso 6 hubo un cuadro clínico de brusca meningitis que llevó a la muerte en pocas horas. El examen anátomo patológico reveló extensa inflamación de la leptomeninge con focos exudativos fibrinosos e infiltración de mononucleares sobre todo en la proximidad de los vasos. Estas lesiones marcan la primera reacción meníngea al ataque del germen.

*Otras lesiones.*—En forma aislada se ha relatado compromiso prácticamente de todos los órganos en el curso de la enfermedad. En la mayoría, sin embargo, no existe verificación bacteriológica que de base para catalogar las lesiones como brucelósicas.

Johnson (97) describió 3 casos de neumonías atípicas ocurridas en el curso de la fiebre ondulante; las lesiones desaparecieron en un período de 13 a 17 semanas. No se consiguió aislar el germen del esputo.

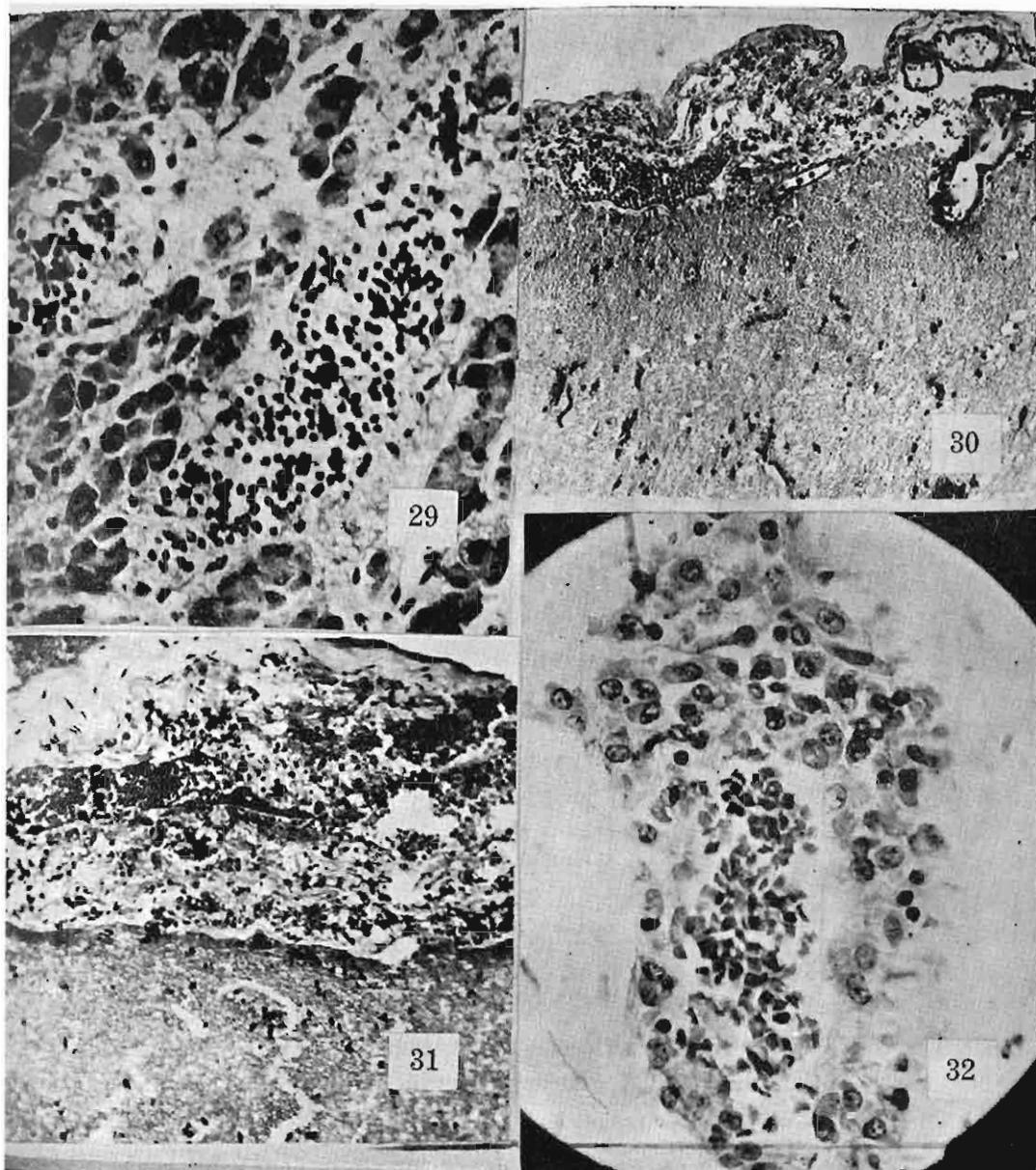
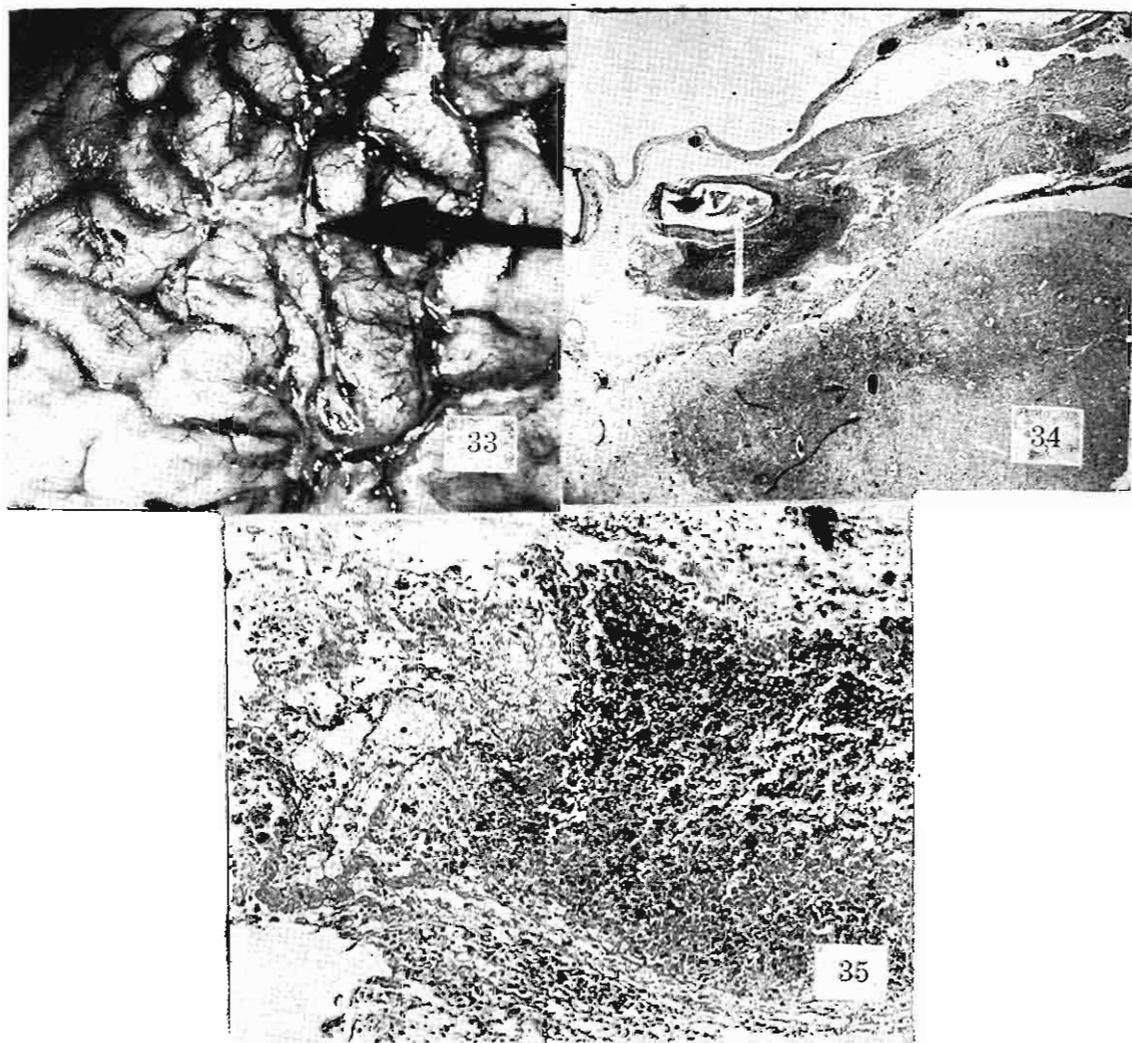


Fig. 29 : A—185—Glándula suprarrenal. Col. H-E. Focos granulomatosos brucelósicos, constituidos por grandes mononucleares y linfocitos, disociando la zona fascicular. Degeneración en las células parenquimales.

Fig. 30 : A—426—Cerebro. Col. H-E. Edema, exudación fibrinosa, infiltración mononuclear y congestión en el espacio subaracnoideo. Obsérvese la tumefacción endotelial en los capilares.

Fig. 31 : A—426—Cerebro. Foco de exudado fibrinoso y de infiltración mononuclear paravascular en el espacio subaracnoideo.

Fig. 32 : A—241—Cerebro. Col. H-E. Capilar del espacio subaracnoideo, con proliferación histiocitaria peritelial.



- Fig. 33 : A—241—Cerebro. Nodulillos blanco-grisáceos, arrosariados en la leptomeninge. Meningitis brucelósica.
- Fig. 34 : A—241—Cerebro. Col. H-E. Aspecto microscópico de uno de los nodulillos. Por debajo de un vaso se aprecia un gran foco de necrosis, con mallas fibrinosas en la periferie. El infiltrado inflamatorio invade la superficie cerebral.
- Fig. 35 : A—241—Col. H-E. Visión a mayor aumento del segmento indicado en la microfotografía anterior, la necrosis y mallas fibrinosas son bien netas.

Elsom e Ingelfinger (98) presentaron dos pacientes con un cuadro clínico similar consistente en fiebre, neumonitis, eosinofilia y respuesta inmunológica positiva a brucela abortus. Consideran el proceso como una manifestación de brucelosis crónica. Sharp (74) opina que en los pulmones no hay lesiones específicas, siendo posible solo la bronconeumonía de complicación. En el caso 4 que presentó signos pulmonares durante la observación hospitalaria, encontramos focos bronconeumónicos con gran cantidad de macrófagos y polinucleares. En los casos 1, 2 y 3 describimos débiles infiltrados inflamatorios intersticiales con mononucleares. Estas lesiones no tienen carácter específico.

En muchos aspectos, sobre todo, en la formación crónica, los síntomas brucelósicos recuerdan a los de la insuficiencia suprarrenal. Vallarta y Parrés (98 a) describieron en el 90% de sus casos síndromes adisonianos, siendo la melanodermia y la astenia las manifestaciones más frecuentes; tales trastornos los atribuyen a la inflamación de las cápsulas suprarrenales causada por la brucela, aunque no presentan ninguna comprobación anatómica. Tovar (40) refiere manchas hiperpigmentadas que cuando aparecen en la cara semejan el cloasma del embarazo. Chasset (99) señaló en un caso mortal de brucelosis lesiones necróticas de la suprarrenal con edema intersticial y disociación de los epitelios de la zona trabecular. En el 1, 3 y 4 hemos encontrado lesiones inflamatorias en las suprarrenales constituidas por focos de infiltración con grandes monocitos y linfocitos, alteraciones degenerativas en las células parenquimales, congestión y hemorragia. Especialmente intensas fueron en el caso 1 donde observamos verdaderos granulomas interfasciculares. No hemos encontrado relatos sobre lesiones semejantes. En la mayoría de las necropsias no se presenta estudio de las glándulas suprarrenales.

Rothemberg (54) encontró pancreatitis intersticial crónica. DeGowin y colaboradores (35) describieron grandes áreas de necrosis grasa rodeados por reacción inflamatoria aguda y crónica y hemorragias en el páncreas. Había además incremento del tejido fibroso e infiltración con polimorfonucleares y células redondas. Hacen el diagnóstico de fibrosis difusa intersticial del páncreas con necrosis grasa y pancreatitis aguda. En los casos 1, 2 y 5 encontramos infiltración intersticial con linfocitos, células plasmáticas y monocitos.

Harris (6) refiere que en varios pacientes con brucelosis crónica ha observado cuadros de tirotoxicosis, aunque es incapaz de establecer si esta condición fué simplemente coincidente o intensificada por la infección. Brunner citado por Rabson( 44) encontró un absceso de la tiroidea de donde se aisló brucela abortus en cultivo puro. En el caso 4

describimos infiltración intersticial con linfocitos, células plasmáticas e histiocitos en la tiroides.

Fairweather (100) relató un caso de fiebre ondulante con un cuadro de colecistitis subaguda y Laures (101) otro de un paciente de 65 años quién hace una típica colecistitis con fiebre, dolor en el punto de Murphy, ictericia, urobilinuria etc., la cual se catalogó como melitocósica por el hallazgo de aglutinaciones fuertemente positivas; un año más tarde presenta cálculo vesicular y de la bilis en el acto operatorio se aísla brucelas en cultivo puro. Lowbeer (57) encontró múltiples granulomas en la vesícula biliar en un caso comprobado a brucela suis.

Se han relatado también lesiones oculares (102) y en la piel (40).

*Brucelosis y tuberculosis.*—Es costumbre admitir que determinadas enfermedades (coqueluche, sarampión, influenza, etc.), ejercen influencia adversa sobre la evolución de la T.B.C. Rich (103) ha discutido adecuadamente los diferentes factores que deben tenerse en cuenta y las reservas que han de tomarse para no caer en generalizaciones, indicando que "es muy difícil encontrar pruebas que aseguren satisfactoriamente esta impresión clínica". En el caso de la coqueluche y del sarampión opina que el factor fundamental puede ser la tos que acompaña a la bronquitis en esos procesos, la cual favorecería la diseminación.

Repetidamente se ha señalado casos asociados de brucelosis y tuberculosis. Piñero García (104) describió un caso de infección tuberculosa de forma granúlica, de curso crónico, diagnosticada por radiografía e inoculación de esputo al cobayo positiva, asociada a una infección brucelar diagnosticada por sucesivas reacciones serológicas y por la prueba de Burnet. Blanco Cervantes y colaboradores (105) relataron un caso de brucelosis a suis, de evolución fatal, en una tuberculosa crónica. Lewin y Gersh (106) investigan la reacción de aglutinación y de sensibilización dérmica a brucelas en niños normales, probablemente enfermos de T.B.C., encontrando mayor número de positivos en los enfermos que en los de preventorios y en éstos que en los sanos; plantean como posibilidad que la T.B.C. baja la resistencia de los niños para la infección brucelósica. Nosotros hemos visto en clínica reactivación de ganglios tuberculosos antiguos cervicales, en la evolución de la infección brucelósica. Jullien (107) opina que esta asociación es más frecuente en las formas crónicas de brucelosis. Fichera (108) cree que la infección brucelósica en un sujeto tuberculizado da lugar a una exacerbación de la tuberculosis, la cual se manifiesta en un período avanzado de la fiebre melitocósica. Sanctis Monaldi (109) encontró que la infección aguda por el bacilo de Bang, en cobayos tuberculosos, era capaz de movilizar el bacilo de Koch y de hacerlo pasar más frecuen-

temente a la sangre. Estas observaciones plantean la interrogación de si la brucelosis influye desfavorablemente la evolución de la T.B.C.

En el caso 1 encontramos en bazo y pulmón focos tuberculosos encapsulados, con reblandecimiento reciente y diseminación periférica, que presentaban las características de los "focos de exacerbación caseosa" descritos por Pagel (110) como origen de la T.B.C endógena pulmonar y las relatadas por Reichle y Gallavan (111) como necesarias para poder catalogar una lesión de "reactivación". Este caso constituye una prueba anatómica de reactivación de lesiones tuberculosas antiguas, detenidas, en el curso de la fiebre ondulante.

La pérdida del apetito y el efecto debilitante de la infección brucelósica pueden actuar desfavorablemente sobre la resistencia a la T.B.C. De otro lado, la polarización de los mecanismos inmunológicos podría ejercer también algún efecto, teniendo en cuenta la selectividad del ataque y reacción brucelósica en el RES.

#### COMENTARIO

Una de las características de mayor relieve en la fiebre de Malta es, sin duda, la variabilidad de las manifestaciones clínicas. La capacidad del germen de invadir la sangre da lugar, en veces, a cuadros septicémicos agudos o subagudos. La facultad de las brucelas de poder vivir en el soma celular, señalada repetidamente en los últimos años (112) (113) (114), que nosotros hemos podido verificar experimentalmente, como luego veremos, da margen a procesos de evolución tórpida, característicos de las formas crónicas de la enfermedad.

Con especial afinidad por las células del sistema retículo endotelial, la acción de las brucelas se deja sentir mayormente en estos órganos. Sin embargo, los parénquimas son también lesionados, obedeciendo precisamente a este tropismo múltiple el polimorfismo clínico. Conviene destacar que frecuentemente dominan los síntomas de un órgano o sistema, lo que ha motivado se le considere como enfermedad de preferente localización única (115), lo cual no está en total acuerdo con los conocimientos patológicos que poseemos sobre el mal. Forbus (116) considera 3 formas fatales de brucelosis: 1) forma septicémica o relativamente aguda, 2) la forma focal o localizada, también relativamente aguda y 3) la crónica, linfo-granulomatosa, de curso prolongado. En los casos septicémicos no se encontraría lesiones específicas brucelósicas, siendo los hallazgos comunes a otras bacteriemias con profunda intoxicación. En

las formas localizadas considera la endocarditis vegetante, la meningitis, orquitis, osteitis, etc. En la forma linfogranulomatosa ocurrirían granulomas característicos en los ganglios linfáticos, bazo, hígado, médula ósea y riñones. Nuestras observaciones no armonizan con esta clasificación. Hemos encontrado en casos septicémicos subagudos, lesiones granulomatosas bien constituidas, y en casos crónicos puede no encontrarse granulomas típicos. De otro lado, las denominadas formas focalizadas ocurren asociadas con otras diseminaciones. No se presenta en brucelosis lesiones únicas como los tuberculomas o gomas sifilíticos solitarios.

Los estudios anátomo-patológicos revelan que no existe una respuesta tisular uniforme a la agresión brucelar. Las alteraciones fundamentales ocurren en el RES, pero también otros tejidos son comprometidos. La revisión bibliográfica y nuestras observaciones permiten distinguir las siguientes formas de respuesta inflamatoria: a) hiperplasia del RES, b) inflamaciones infiltrativo-proliferativas y c) inflamaciones exudativo-infiltrativas. Estas diversas reacciones pueden ocurrir combinadas en un mismo sujeto. Las tres pueden presentarse, ya en forma difusa, como infiltrados no circunscritos, o a la manera verdaderamente granulomatosa, en focos circunscritos netos. Esta última da lugar al llamado granuloma brucelósico, el cual tiene tendencia a experimentar necrosis.

Las formas difusas de reacción hiperplásica retículo-endotelial son similares a las observadas en otros procesos infecciosos. Se presentan en los ganglios linfáticos, en el bazo y médula ósea como proliferaciones del RES que comprometen, en especial, a las grandes células mononucleares de los senos: llenando los senos y formando mantos en el retículo se ve células de núcleo vesiculoso, arriñonado o lobulado, protoplasma amplio eosinófilo, fagocítico; son frecuentes células de tipo megacariocito. La misma reacción puede adoptar disposición circunscrita, apareciendo entonces focos bien limitados de mononucleares de amplio protoplasma, en casos con aspecto epitelióide, en relación con los folículos linfoides o en diversas zonas de las mallas reticulares. En el hígado se presentan como núcleos de proliferación de células endoteliales. Los granulomas constituidos por la necrosis de los focos circunscritos de grandes monocitos son las figuras más típicas que hemos observado en el estudio de la histopatología de la brucelosis. Puede haber células gigantes multinucleadas rodeando los nublillos necróticos. Las formas difusa y focalizada de reacción hiperplásica retículo endotelial, son en todo similar a las que aparecen en los cobayos infectados con brucela melitensis.

El tipo de reacción inflamatorio infiltrativo-proliferativa lo hemos visto preferentemente en el hígado, suprarrenales, corazón, riñones etc. En su forma difusa se presenta como infiltrados de linfocitos, células plasmáticas y monocitos que distorsionan la estructura propia del órgano. Cuando aparecen como focos localizados, vemos granulomas (por ejemplo en el hígado) constituidos por proliferación de células endoteliales entremezcladas con diversos elementos mononucleares y raro polinuclear o célula gigante. Células epitelioides y fibroblastos se ven frecuentemente. El envejecimiento de estos granulomas y de los infiltrados difusos es seguido por un proceso de proliferación conjuntiva en el cual hay predominio de fibras colágenas y reticulares, que en el caso del hígado puede conducir a la cirrosis.

La respuesta exudativa-infiltrativa la encontramos, sobre todo, en la meninge, presentándose como focos difusos o más o menos limitados de exudado fibrinoso con numerosas células grandes mononucleares, situados alrededor de los vasos sanguíneos. Estos focos pueden experimentar necrosis caseosa. En los ganglios linfáticos hemos visto, dispersas en las mallas reticulares o en posición perivascular, masas de exudado y necrosis fibrinoide.

Las células parenquimales sufren procesos regresivos. Se ha observado degeneración grasa, vacuolar, hialina, granulosa, etc. (hígado, suprarrenal, riñón, miocardio, etc.), junto con las reacciones inflamatorias.

Se deduce de la descripción anterior que hay también polimorfismo anátomo-patológico. Sin embargo, las lesiones brucelósicas vistas en conjunto tienen individualidad y son diferenciables de otras infecciones como la fiebre tifoidea y T.B.C con las que frecuentemente se le ha comparado.

El cuadro anátomo patológico debe depender de la hipersensibilidad, la resistencia, la virulencia y número de gérmenes, tal como Rich (117) (103) ha planteado para interpretar las lesiones en la tuberculosis. Poco o nada conocemos, desgraciadamente, sobre el valor de cada una de estas variables en la fiebre de Malta.

El desarrollo de hipersensibilidad en el curso de la infección brucelósica es de observación fácil con la prueba de Burnet. Morales Otero (118) (119) ha investigado repetidamente la intradermo reacción usando un antígeno purificado. Encuentra que no hay correlación entre la alergia cutánea y otras reacciones inmunobiológicas como la aglutinación, fijación de complemento e índice opsonocitofágico. Bastaría el contacto con productos infectados para que se desarrollara la sensibilización. Instalada, es por lo general, duradera, evidenciando una infección

pasada, actual, o el simple contacto con el germen (120). A esta sensibilización se deben las manifestaciones reumatoides frecuentes en las formas crónicas. (121) En la experimentación animal Aiello, citado por Rabson (44), logró producir dependiendo del estado alérgico lesiones hemorrágicas necróticas en estado septicémicos, o proliferaciones del retículo endotelio seguidas por formación de granuloma que el autor cree específicos de la brucelosis. Varios autores (55) consideran los granulomas expresión del máximo grado de sensibilización. Otros (122) encuentran que la hipersensibilidad no es esencial para la génesis de los granulomas, aunque, al aparecer, aceleran la formación de los mismos. Nosotros (ver capítulo de brucelosis experimental) encontramos notables diferencias en la reacción tisular provocada en animales por una primera inyección de gérmenes en relación con las producidas por reinoculaciones en animales ya sensibilizados. Los cobayos y perros re infectados en la piel dan una reacción más rápida, aguda y necrótica que los primo-infectados. La reinoculación intrahepática en perros sensibilizados dió lugar a grandes focos necróticos hialinos, exudado fibrinoso e intensa proliferación retículo endotelial; en cambio, la primo-inoculación, en las mismas condiciones, solo dió origen a aislados foquitos de proliferación endotelial. Estas experiencias señalan, sin lugar a dudas, el papel fundamental que la hipersensibilidad juega en la génesis de las lesiones.

Huddleson (123) opina que la presencia de individuos, en zonas infectadas, con alergia positiva y algunos con aglutinaciones en bajo grado, sin manifestaciones de enfermedad, es evidencia del desarrollo de inmunidad. La verificación de reacciones tipo aglutinación, opsoninas y fijación del complemento son pruebas objetivas del desarrollo de mecanismos antígeno-anticuerpo. Es sabido que los animales inmaduros son más resistentes a la infección. La inmunidad sería mayor también, en la especie humana, en las edades primeras de la vida. Estudios llevados a cabo por Spink (122) en zonas rurales indican que los tejidos de los niños son invadidos por las brucelas y que infecciones ligeras son aparentes en algunos casos, pero la incidencia de brucelosis reconocida en áreas endémicas es mucho menor por debajo de los 12 años que en cualquier otra edad. Trivelli (124) encuentra mortalidad nula en 172 niños brucelósicos estudiados en Lima. Los adultos podrían también desarrollar resistencia adquirida a la infección (122). Hay evidencia que cierto grado de inmunidad se desarrolla en los animales por inyecciones de antígeno (125) (126). No se ha realizado, sin embargo, estudios para establecer el papel de la resistencia en las características de las lesiones. Nosotros hemos encontrado que los nódulos

dérmicos que aparecen en cobayos re infectados en la piel desaparecen más rápidamente que en los primo-infectados, lo que demuestra el desarrollo de reacciones defensivas. El carácter ondulante de la enfermedad, que le valió su primitivo nombre, debe obedecer a variaciones en la inmunidad. Parecería que ésta es de corta duración, incrementándose con las recidivas hasta alcanzar un nivel de superioridad o estabilidad permanente.

No se ha estudiado tampoco, el efecto que sobre el carácter de las lesiones tiene el número y la virulencia de los gérmenes. Falta establecer asimismo la patogenicidad relativa de las diversas brucelas.

Otro factor de suma importancia para la interpretación patogénica de la fiebre de Malta lo constituye la vida intracelular de las brucelas. En experiencias, que luego relataremos, hemos comprobado, fuera de toda duda, cómo los gérmenes se multiplican dentro de los macrófagos. El protoplasma de éstos les sirve de excelente medio, donde se desarrollan microcolonias que incrementando terminan por llenar totalmente el citoplasma. Las células parasitadas parecen soportar bastante bien a los huéspedes, pues las hemos visto conservar su capacidad fagocitaria. Defendido en el seno de las células el germen burla, en parte, los procesos reaccionales defensivos celulares y los inmunológicos humorales. Así acantonado puede permanecer por largos períodos en los tejidos. Esto tiene, a su vez, interés para juzgar el efecto de las sustancias usadas como terapéuticas. En efecto, la experimentación animal con la aureomicina y otras drogas (127) (128) (129) ha demostrado que si bien es posible eliminar el efecto mortal de dosis letales, no se consigue la esterilización de los tejidos, siendo en los órganos del RES, bazo y, sobre todo, ganglios linfáticos, donde se encuentra siempre el germen.

Se hace necesario una más amplia experiencia anátomo patológica de la enfermedad y un bien llevado plan experimental para dilucidar la serie de problemas pendientes en la patogenia de la brucelosis y poder trazar un cuadro esquemático que explique todos los aspectos de la misma.

En la siguiente definición resumimos nuestra impresión actual sobre la patogenia de la enfermedad: "La brucelosis, fiebre de Malta o fiebre ondulante es una enfermedad causada por gérmenes del grupo de las brucelas, las cuales en su relación con los individuos a los que parasitan se caracterizan por su afinidad por el RES, por la facultad de injuriar diversos parénquimas, y por su capacidad de vivir intracelularmente. Ingresadas al organismo, preferentemente, por vía digestiva, originan cuadros septicémicos o acantonándose en los órganos del RES, en cuyas células se multiplican, a procesos de larga evolución. La respuesta tisú-

lar fundamental corresponde al retículo endotelio en la forma de reacciones hiperplásicas granulomatosas; los parénquimas son también comprometidos, pudiendo dar lugar cuando las lesiones necróticas son extensas a grave perturbación de la fisiología del órgano atacado. La reacción humoral inmunitaria es de corta duración, oscilando en períodos más o menos largos, lo que condiciona la evolución de la enfermedad por brotes. Los fenómenos de hipersensibilización son prominentes y duraderos, determinando los síntomas reumatoides y contribuyendo con las variables de inmunidad, virulencia y número de gérmenes, en determinar el carácter, extensión y destructibilidad de las lesiones”.

#### BRUCELOSIS EXPERIMENTAL

##### *Patología de la infección con brucela melitensis en el cobayo.*

El cobayo es uno de los animales más sensibles a la inoculación con brucelas. La infección se logra con facilidad experimentalmente y puede ocurrir en forma natural.

Surface (130) señaló que la enfermedad podía aparecer espontáneamente cuando se colocaban animales infectados en jaulas comunes con otros normales. Zdrodowski y colaboradores (131) describieron una epizootia a brucela melitensis que se extendió en 400 cobayos. Rossi (132) en 1941 revisa la literatura sobre el particular y da cuenta del hallazgo de brucelosis espontánea en un lote de cobayos, destacando la frecuencia de una dacrioadenitis que causaba exoftalmía. Los animales dieron títulos altos de aglutinación y se aisló brucela suis.

Smith y Fayban (133) y Fayban (134) realizaron los primeros estudios sobre la patología de la infección brucelósica en cobayos. En animales inoculados con brucela abortus encuentran que usualmente hay ligero retardo en la curva de peso durante la primera y segunda semanas; después el peso progresa como en los animales normales. El bazo comienza a hipertrofiarse en la segunda semana y continúa hasta la octava o décima; el incremento es, sobre todo, por congestión de los senos y luego por la aparición de focos de proliferación endotelial; en la superficie externa se forman menudos nodulillos grisáceos. En el hígado también pueden aparecer estos nodulillos después de la cuarta semana. Los ganglios linfáticos se hinchan pero permanecen inconspicuos entre la grasa. A partir del segundo mes hay otras localizaciones; los riñones aumentan de volumen, están pálidos y muestran focos inflamatorios intersticiales que destruyen la cortical. Puede presentarse tumefacción articular y rarefacción ósea, y otras veces parálisis debido a localización

de los gérmenes en la médula espinal y meninges. Después del segundo mes es raro que no existan lesiones en los testículos, siendo el epidídimo el más comprometido. Consideran los autores que la lesión fundamental es la infiltración del bazo y ganglios linfáticos con células de tipo endotelial, las cuales se disponen formando tubérculos redondeados o mallas difusas. La enfermedad se parecería a la tuberculosis en muchos aspectos, excepto en que el cobayo tuberculoso tarde o temprano muere, mientras que el infectado con brucelas abortus muchas veces se recupera y sólo ocasionalmente se muestra visiblemente enfermo. Meyer (135) encuentra, trabajando con brucela abortus, similares lesiones. Cita las observaciones de Durham, Carbone y Eyre sobre el efecto de la infección con brucela melitensis en el cobayo, y establece que sólo ciertas cepas de esta brucela son capaces de provocar lesiones semejantes a las producidas por la brucela abortus, aunque de menor intensidad. Por el contrario, Smith (136) describe con la brucela melitensis nódulos endoteliales en bazo y ganglios linfáticos que serían más grandes, tendrían mayor tendencia a experimentar necrosis y a ser invadidos por polinucleares que los observados con la brucela abortus. Zdrowski y colaboradores (131) distinguen dos tipos de reacción tisular, una inespecífica en la que se encontraría hiperemia e hiperplasia de la pulpa esplénica y otra específica con formación de nódulos seudotuberculosos. Opinan que las características anátomo-patológicas de la infección melitocócica en el cobayo pueden variar dependiendo de la dosis de microbios inoculados, virulencia relativa de los gérmenes y resistencia individual de los animales. Hoy debe aceptarse que es imposible establecer diferencia entre las brucelas por el tipo de lesiones que provocan en cobayos.

Nosotros hemos realizado observaciones clínicas y anátomo-patológicas en más de 35 cobayos inoculados con brucelas melitensis por vía intracutánea, subcutánea o intraperitoneal. La cepa utilizada fué una de las aisladas en nuestras autopsias de humanos. Los animales se colocaron en jaulas individuales o en pequeños grupos. Cada cobayo recibió más o menos 0.20 a 0.50 cc. de una suspensión de gérmenes en suero fisiológico preparada en la proporción de 3 cc. de suero para el producto de 10 tubos de agar-papa de 48 horas. Previamente se verificó la negatividad de la reacción de Huddleson. Los estudios anátomo-patológicos se hicieron en períodos que oscilaron entre los 7 días y 5 meses de la infección. Frecuentemente se practicaron cultivos de bazo, hígado, ganglios linfáticos, etc. en el momento de la autopsia.

Confirmando lo relatado por otros autores observamos el curso relativamente benigno de la infección. Solo unos pocos animales presen-

taron signos o síntomas imputables a la enfermedad, representados por pérdida del apetito, intranquilidad, temblores, baja de peso; en algunos que hicieron orquitis notamos tumefacción testicular y descargas uretrales purulentas. En un lote de 6 animales controlamos la temperatura diariamente desde el momento de la inoculación hasta el final de la observación, no habiendo verificado alteraciones de importancia. En ningún caso se presentó hinchazón articular. Menos de la mitad de los animales murieron por la infección brucelósica lo cual ocurre, por lo general, entre el segundo y tercer mes; los demás fueron sacrificados o fallecieron por accidente (al hacerles punciones cardiacas controles).

Es interesante destacar que a igualdad de dosis no todos los animales mostraron idénticas lesiones, marcándose una susceptibilidad individual, pues mientras que en unos eran regularmente intensas, en otros, en el mismo período, solo muy leves.

Nos ha llamado, asimismo, la atención la extraordinaria similitud entre la reacción fundamental tisular provocada por la brucela melitensis en el cobayo y la observada en la infección humana. Como en ésta, los órganos del RES son los más comprometidos, pero se hace evidente también en otros.

En la mayoría de las necropsias de animales con más de tres semanas de evolución ha sido constante la hipertrofia de los ganglios linfáticos mesentéricos, los situados en el hilio hepático, borde superior del páncreas y pericecales, los cuales tenían un volumen de 3 a 6 mm. mostrando un parénquima jugoso, congestivo y, en muchos, focos blanquecinos que destacaban a simple vista (fig. 38). El examen histológico reveló, por lo general, senos dilatados llenos de grandes mononucleares de núcleo vesiculoso, lobulado o arriñonado y protoplasma amplio, eosinófilo, pálido. Estas células forman nodulillos en la periferie de los folículos linfoides o en diversas zonas del retículo. Entremezcladas con las células endoteliales proliferadas es frecuente ver histiocitos gigantes, algunos multinucleados y con aspecto de células de Langhans. Puede haber necrosis de estos focos, cuya confluencia da lugar a los blanquecinos descritos macroscópicamente. Los capilares sanguíneos dilatados y llenos de sangre. Folículos linfoides con hiperplasia central de reticulocitos y linfoblastos. Lesiones vasculares y bandas de necrosis fibrinoides tales como las descritas por Bueno (137) se han visto ocasionalmente. Numerosos eosinófilos y células cebadas dispersos en las mallas. En preparados teñidos con Giemsa fué posible, en algunos casos, ver micrococos en los fagocitos. Siempre que se hizo cultivo ganglionar se obtuvo resultados positivos.

La hipertrofia moderada del bazo ha sido otra de las figuras anatómicas de mayor relieve. Por lo general es posible visualizar, en animales de más de cuatro semanas de enfermedad, minúsculos puntos blanco-grisáceos a través de la cápsula. Cuando la lesión es muy intensa, se ve múltiples elevaciones nodulillares grisáceas, como las descritas por Fayban y Smith. Histológicamente la reacción es semejante a la encontrada en los ganglios linfáticos; formación de focos reticulohistocitarios, o amplias zonas de hiperplasia difusa. Frecuentemente las células adoptan aspecto epitelioides y hay necrosis caseosa y células gigantes.

Los cultivos se obtienen fácilmente con muestras de bazo. Hemos utilizado pequeños fragmentos que introducimos directamente en tubos de agar-papa, observando que a partir del cuarto o quinto día en la estufa de 37° aparecían las primeras colonias sobre el mismo tejido, lo que tiene importancia pues señala la posibilidad de hacer verificaciones bacteriológicas en ausencia de medios especiales, bastando un tubo estéril para guardar el espécimen.

En el hígado se forman nodulillos grisáceos superficiales en la mayoría de los casos. No son muy numerosos, viéndoseles aislados o en pequeños grupos. Placas de degeneración grasa se vió frecuentemente. Histológicamente se aprecia la estructura lobulillar conservada, o solo ligeramente alterada. La primera reacción consiste en una hiperplasia difusa de las células de Kupffer; luego se combina ésta con un proceso de infiltración inflamatoria, formándose focos granulomatosos intralobulillares. Un granuloma totalmente constituido muestra una zona central de proliferación de células endoteliales de protoplasma vacuolado dispuestas en malla, rodeada por un halo de linfocitos, monocitos y eosinófilos. Puede verse células gigantes multinucleadas ya en el centro o en la periferie de los granulomas (fig. 40). Cuando estos focos experimentan necrosis puede haber infiltración de polinucleares. En las células hepáticas hemos visto degeneración grasa y focos aislados de necrosis hialina. Infiltración y proliferación de mononucleares en los espacios periportales. En un animal se observó lesiones hepáticas de singular intensidad: macroscópicamente el hígado presentaba el aspecto de la subaguda; el examen histológico confirmó este diagnóstico; en todo el órgano las trabéculas hepáticas estaban disociadas por notable proliferación difusa endotelial e infiltración densa de linfocitos, monocitos y polinucleares; la pérdida de la estructura era tal que en zonas no se podía reconocer el órgano; los cordones hepáticos atrofiados; había retención pigmentaria y formación de pseudo conductillos. En el hígado no

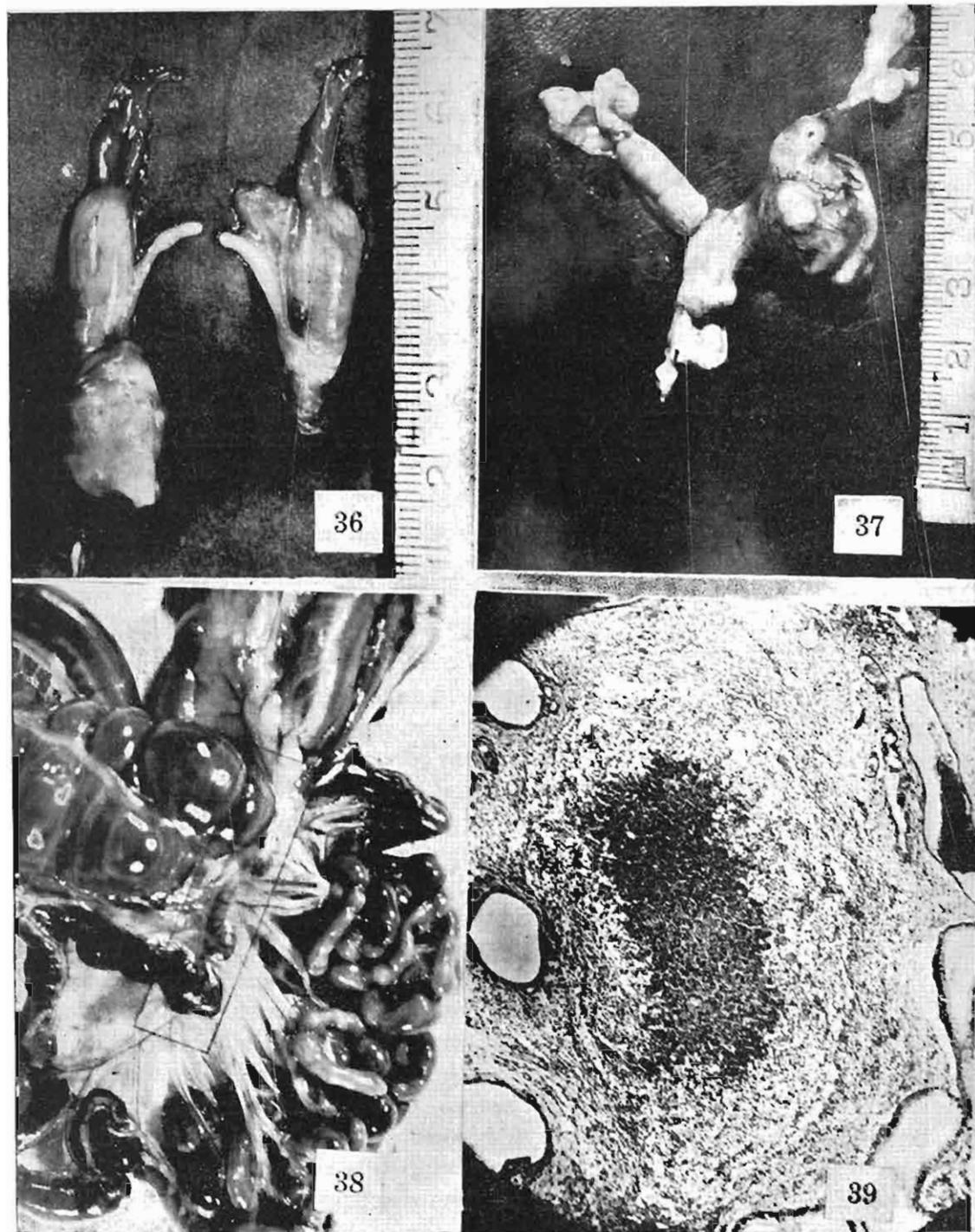


Fig. 36 : —Testículos de cobayo. Absceso epididimario en el lado derecho. Cultivo. *Br. melitensis*.  
 Fig. 37 : —Útero y anexos de cobayo. Absceso peri-uterino. La siembra dió cultivo puro de *Br. melitensis*.  
 Fig. 38 : —Cobayo. Marcada hipertrofia de los ganglios mesentéricos. Obsérvese los focos blancuecinos en la superficie.  
 Fig. 39 : —Cobayo. Aspecto microscópico de un absceso epididimario.

se vió gérmenes en los preparados teñidos con Giemsa, pero cuando se hizo cultivos, estos fueron positivos.

Las lesiones genitales siguen en importancia a la de los órganos del RES. Abscesos epididimarios microscópicos o tan grandes como los que ilustra el grabado, hemos visto en varios casos (fig. 36). Al abrirlos fluye un pus cremoso blanco-amarillento, del cual se obtiene cultivo de brucelas. Histológicamente muestran una parte central de necrosis caseosa, en casos con fusión purulenta y una periferie de elementos mononucleares diversos en necrobiosis. Similares abscesos encontramos en las hembras en el tejido laxo peri-uterino (fig. 37). En conexión con la afinidad de las brucelas por los órganos genitales es interesante la observación de Hillaert, Hutchings y Andrews (138) quienes han demostrado que los cobayos brucelósicos eliminan en alto porcentaje gérmenes con el semen; y que éste es capaz de infectar a la hembra. Formación de abscesos hemos visto también en las suprarrenales.

En los riñones, pulmones y corazón, en algunos casos, había infiltrados intersticiales con grandes mononucleares y linfocitos.

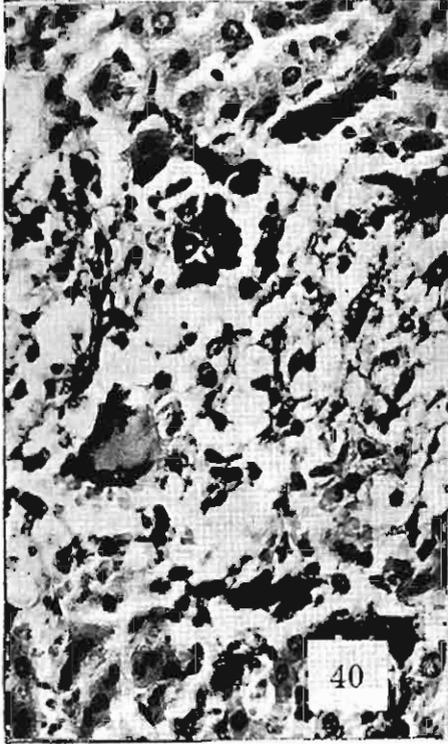
En los animales inoculados intraperitonealmente es frecuente observar diminutos nodulillos blanquecinos serosos y aumento del líquido ascítico.

#### *Observaciones serológicas y hematológicas:*

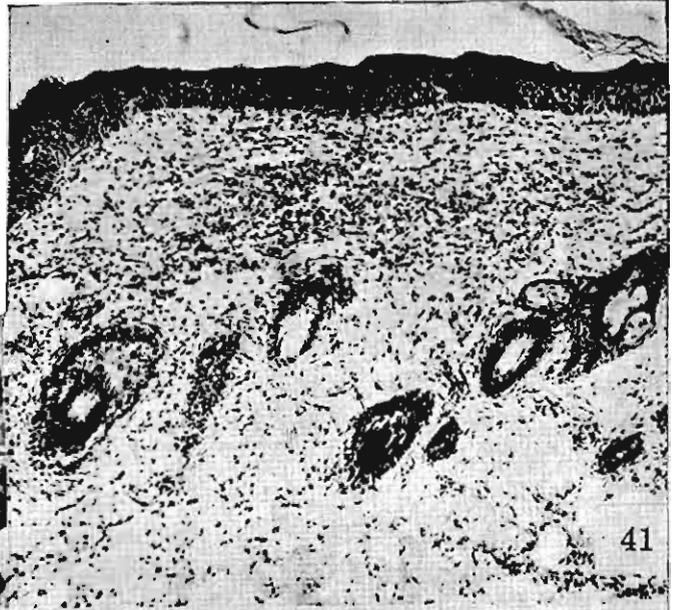
Las reacciones serológicas de aglutinación aparecen precozmente, mucho antes de que haya lesiones demostrables.

En los animales utilizados para el estudio anátomo-patológico realizamos exámenes de sangre para investigar la reacción de Huddleson cada 5 o 6 días a partir del momento de inoculación. La sangre se extrajo por punción cardiaca y como antígeno se usó una emulsión concentrada de brucela abortus en fase "L" preparada por los laboratorios "Imex".

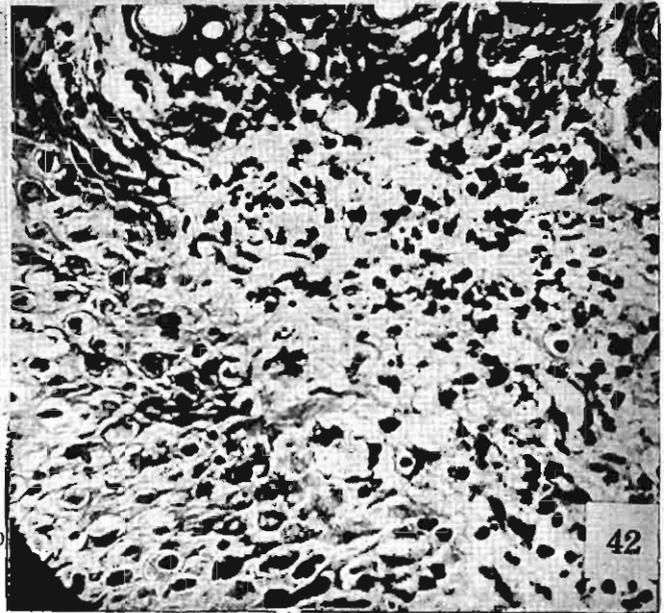
Nuestras observaciones confirman los resultados de otros investigadores. A la dosis de gérmenes empleada se obtiene títulos bajos de aglutinación (1/50 o menos) en la primera semana; luego hay un incremento progresivo. Entre el primer y segundo mes son frecuentes títulos de 1/500 o más elevados. Queremos señalar aquí la rapidez de aparición de aglutinaciones positivas en los animales inoculados con productos de autopsias. En aquellos que fueron inyectados con machacados de ganglios lumbo-aórticos (que mostraban lesiones intensas) hemos observado la aparición de reacciones positivas ya a los 5 días, lo que resulta una positiva ayuda en la investigación bacterio-patológica.



40



41



42

Fig. 40 : —Cobayo. Hígado. Col. H-E. Granuloma con célula gigante multinucleada central y proliferación histioide periférica.

Fig. 41 : —Piel, cobayo, 24 horas después de la inyección de Brucellergeno. Hay infiltración densa del dermis con histiocitos y polinucleares.

Fig. 42 : —Piel, cobayo, 24 horas después de Brucellergeno. Obsérvese la acentada necrosis de las células del infiltrado.

Manso Soto y Rísoli (139) trabajando con brucela suis y abortus inoculados intraperitonealmente, encuentran que los hemocultivos comienzan a hacerse positivos entre los 2 y 5 días, durando la fase séptica alrededor de 12 días; las aglutinaciones se hicieron positivas desde las 48 horas en el 5% de los animales; a las 96 horas el 66% daban reacciones positivas.

El hemograma parece no sufrir variaciones de importancia en el curso de la infección brucelósica en el cobayo. En 8 animales con más de 6 semanas de infección el hemograma no mostró diferencias en relación con 10 controles normales examinados simultáneamente. En 6 cobayos realizamos numeración y fórmula leucocitaria cada tres días desde el momento de la inoculación, habiendo encontrado una tendencia a la leucopenia a partir del décimo día, la cual alcanza su máximo entre el primer y segundo mes. El número de animales es muy escaso para que sea significativo, por lo que nos limitamos solamente a señalar la observación.

#### *Histología de la reacción de hipersensibilidad en el cobayo:*

El desarrollo de sensibilización de tipo tuberculínico es la manifestación más persistente que revela el contacto del germen con los tejidos.

Hemos estudiado los caracteres histológicos de la reacción de hipersensibilidad en la piel utilizando como antígeno el brucellergeno preparado por la casa "Imex" (Suspensión de brucelas y sus proteínas nucleares, con merthiolatum de sodio al 1 por 10,000 como preservativo).

0.05 cc. inoculado intradérmicamente en animales infectados es suficiente para obtener una respuesta adecuada. Como en la tuberculosis a las 24 horas se forma una pápula eritematosa de algunos milímetros hasta más de 1 cm., la cual alcanza su máximo entre las 24 y 48 horas. Histológicamente hay desde las primeras horas congestión, edema e infiltración con polinucleares e histiocitos en el dermis. A las 24-48 horas la infiltración es más densa llegando hasta el tejido subcutáneo, advirtiéndose una disposición perivascular en el dermis profundo; se ve también uno que otro linfocito y célula plasmática. Los polinucleares son en su mayoría eosinófilos. Las células del infiltrado están profundamente degeneradas: núcleos picnóticos o en cariorrexis, protoplasma vacuolado. La necrobiosis compromete a todas las células, pero es más intensa en los polinucleares (figs. 41 y 42).

Morales Otero, Koppisch y González (140) estudiaron la histología de la reacción de sensibilización en el cobayo utilizando un antígeno

purificado (PBP) y gérmenes muertos, encontrando similares resultados a los que hemos relatado. No señalan, sin embargo, la figura prominente de necrosis de los elementos celulares que constituye expresión fundamental del fenómeno de sensibilización bacteriana.

*Efecto de la inyección local de gérmenes. La multiplicación intracelular de las brucelas.*

No hemos encontrado estudios histológicos previos sobre la sucesión de fenómenos producidos "in situ" por la inyección de gérmenes en la piel. En general, parece haber preocupado poco a los investigadores las alteraciones locales originadas por las brucelas en el sitio de inoculación. Meyer, Shaw y Fleischner (135) encontraron que en algunos casos la piel del escroto se ulceraba cuando se hacían inoculaciones intratesticulares. Smith (136) en 1926 señaló "The cutaneous inoculation usually produced suppurating kneefold nodes up to 1 cm. in diameter. After 9 or 10 weeks these were mere sacs filled with a cheesy mass which emerged from the incision under pressure as a tape like mass". Burnet, citado por Zdrodowski (131), encontró que "apres l'infection sous-cutanee simple, on n'observe pas de reaction locale, et en meme temps on constate un gonflement des ganglions lymphatiques voisins". Forbus (116) sostiene que las brucelas ordinariamente no producen alteración en el sitio de invasión, añade, sin embargo, que cuando entran a través de piel traumatizada puede ocurrir una lesión local específica acompañada de reacción secundaria en los ganglios linfáticos regionales.

Tratando de estudiar escalonadamente la acción del germen sobre los tejidos y la respuesta de éstos hemos investigado los fenómenos producidos por inoculaciones intracutáneas en cobayos. Procedimos así porque en la piel es muy fácil la obtención de biopsias y se puede, entonces, seguir cómodamente la reacción macro y microscópicamente. Los resultados obtenidos dan una pauta de la inter-relación germen-organismo y han permitido demostrar experimentalmente el proceso de multiplicación intracelular de los gérmenes.

*Material y método:* Como inóculo utilizamos una cepa de brucela melitensis aislada en uno de nuestros casos fatales humanos (autopsia 354-1950). En un lote de 20 cobayos se hizo un estudio previo de aglutininas para brucelas por el método de Huddleson, resultando todos ellos negativos. Luego de afeitar la piel del abdomen se inyectó intracutáneamente, en 4 zonas distantes de cada animal, 0.05 cc. de una suspensión de gérmenes preparada en la proporción de 3 cc. de suero

fisiológico para el producto de 10 tubos de agar-papa de 48 horas. No siempre es fácil hacer la inoculación intracutáneamente; hemos encontrado adecuado introducir la aguja primero al subcutáneo y luego alcanzar el dermis de abajo hacia arriba; así se consigue hacer la inoculación, por lo menos, en el dermis profundo. Se puso atención en la reacción macroscópica en el sitio de la inyección y en la evolución de los ganglios regionales. Se tomaron biopsias de piel, siempre en varios animales, a las 5, 12, 24, 48, 55, 96, 127, 178, 192, 216, 248, 288, 312, 336 y 456 horas. En el momento de tomar las biopsias se hicieron topes con la superficie de sección, o frotis con raspados de zonas elegidas. En muchos casos se practicaron cultivos. Se hizo también biopsias de ganglios regionales.

*Resultados:* Más o menos a partir de las 12 horas comienza a observarse una pequeña zona eritematosa en el lugar de la inyección, la cual va aumentando lentamente, transformándose entre las 12 y 48 horas en una pápula eritematosa. En los días siguientes continúa el desarrollo; la pápula muestra cada vez mayor densidad hasta adquirir consistencia nodular. Entre los 6 y 10 días queda constituido un nódulo de 0.5 a 1.5 cm. en el cual aparece fluctuación central. En el período que va desde el octavo al décimo-tercer día la reacción macroscópica alcanza su máximo grado, el reblandecimiento aumenta, en zonas del nódulo la piel se adelgaza y presenta placas cianóticas, llegándose finalmente a la ulceración espontánea. Fluye entonces material grumoso, espeso, amarillento. Producida la evacuación del pus la lesión comienza a regresionar. Cuando la ulceración ha sido amplia, y abundante el material necrótico expulsado, la involución del proceso se hace con gran rapidez. En dos días puede establecerse una cicatriz. En el caso contrario, la pequeña ulceración elimina lentamente el contenido nodular en el curso de varios días. En algunos animales observamos que el pequeño nodulillo constituido en los tres primeros días permaneció más o menos estacionario hasta el sétimo u octavo, período en el cual bruscamente inicia un rápido desarrollo que alcanza su climax ulcerándose entre el 12 y 13 día (fig. 43, A y C). Si la inoculación se hace en el tejido celular subcutáneo no se produce ulceración.

El aumento de volumen de los ganglios regionales es aparente desde la segunda semana. Evolucionan lentamente, alcanzando 4 a 5 mm. de diámetro. Solo tardíamente, a las 4 o 6 semanas, puede verse grandes focos necróticos en la superficie de sección.

Histológicamente encontramos en la piel, a las 5 horas: edema, congestión y débil infiltración del dermis superficial, y algo más pronunciada en la parte profunda, con histiocitos y polinucleares eosinófilos; éstos

en mayor número. Solo algunos macrófagos perivasculares muestran brucelas en el protoplasma. Se ve histiocitos parasitados rodeados de polinucleares.

Entre las 12 y 48 horas hay varios focos dérmicos constituidos por acúmulos de polinucleares, marginados por histiocitos y raro linfocito o monocito. Algunas células parasitadas. La reacción inflamatoria llega, en zonas, al plano muscular.

A las 55 horas los focos del dermis profundo han confluído formando uno grande que muestra una parte central de polinucleares eosinófilos y raro neutrófilo entremezclados con algunos macrófagos. Rodeando a la mitad inferior de este foco se aprecia una banda de proliferación histiocitaria parcialmente invadida por eosinófilos. Hay brucelas en el protoplasma de algunos histiocitos.

Entre las 96 y 178 horas el gran foco de polinucleares del dermis profundo comienza a migrar hacia la superficie, las células muestran degeneración protoplasmática y picnosis y rexis nuclear. En la base del foco la banda de histiocitos y eosinófilos es bien neta; por debajo se dibuja una faja de histiocitos y fibroblastos. En este período se hace evidente un notable incremento en el número de células parasitadas.

En la mayoría de los animales la reacción local alcanza la superficie de la piel y el máximo grado de intensidad entre las 178 y 312 horas. El foco de polinucleares eosinófilos invade y lisa la epidermis; la banda histio-eosinófila y la histio-fibroblástica adquieren su mayor desarrollo. Durante esta fase prácticamente todos los histiocitos llegan a estar parasitados. Se ve gérmenes también, pero en menor número, en polinucleares y fibroblastos. En algunos animales la culminación de la reacción es más precoz, en otros más tardía (figs. 44 y 45).

Producida la ulceración el pus es evacuado total o parcialmente, eliminándose con él muchos macrófagos parasitados. El estudio histológico muestra, cuando la ulceración es amplia, un cráter desprovisto de epitelio en cuya base hay delgada cubierta de polinucleares y por debajo las bandas histio-eosinófila e histio-fibroblástica. Las células de estas fajas están llenas de gérmenes. El proceso involuciona desde este momento y los macrófagos parasitados comienzan a disminuir siendo acarreados por vía linfática. En solo un animal vimos transformación caseosa del exudado y células gigantes.

El proceso de multiplicación de las brucelas lo hemos seguido mejor estudiando los frotis o topes que hacíamos al tomar las biopsias. El tejido situado por debajo de la base del foco purulento y que correspondía a la banda de proliferación de histiocitos es el que nos ha servido para hacer los frotis. Utilizamos las coloraciones de Giemsa y May-

Grunwald Giemsa. Así hemos podido hacer una apreciación cuantitativa del número de células parasitadas. En las primeras horas solo un 5% o 10% de los histiocitos mostraban gérmenes en el protoplasma. Conforme aumentaba el número de días este porcentaje fué incrementándose hasta llegar al período correspondiente entre las 178 y 336 horas en el cual el 100% de los histiocitos estaban parasitados. Los gérmenes se han visto también en polinucleares. No todos los macrófagos mostraron un parasitismo semejante, mientras que unos tenían uno que otro microorganismo otros presentaban el protoplasma totalmente lleno de gérmenes. En casos se ve verdaderas microcolonias en un polo de la célula en tanto que la otra parte del citoplasma puede estar fagocitando polinucleares o detritus celulares. Pícnosis y vacuolización protoplasmática puede aparecer también en los histiocitos parasitados (figs. 46 y 47).

En los ganglios linfáticos la primera manifestación originada al ingreso de los gérmenes se caracteriza por una hiperplasia difusa de grandes monocitos, los que se ven formando mantos en pleno retículo o llenando los senos; después de las 336 horas hemos visto focos circunscritos de clasmatocitos en necrobiosis y arteriolas con hialinización o necrosis fibrinoide de la pared. Puede haber fusión purulenta en las zonas de necrosis. Los gérmenes se ven en los cortes teñidos con Giemsa, o mejor en los topes preparados en el momento de las biopsias. A las 240 horas apreciamos el mayor número de histiocitos ganglionares parasitados (fig. 48).

*Comentario:* Se ha relatado las características histológicas del proceso originado por la inoculación intracutánea de brucelas. El ingreso de estos gérmenes al tejido dérmico da lugar a una reacción inflamatoria aguda, formándose un foco de polinucleares eosinófilos entremezclados con macrófagos parasitados y neutrófilos. Primero situado en la parte profunda, este foco migra hacia la superficie por el aumento de volumen y por el desarrollo de bandas basales de proliferación histiocitaria y fibroblástica. Alcanzada la epidermis se produce la ulceración. El propósito de la inflamación de "circunscribir, destruir y eliminar la noxa" se ve burlado por la capacidad del germen de multiplicarse intracelularmente, pues hemos visto cómo, expulsado el pus y regresionada la reacción, quedan las bandas histio-eosinófilas e histio-fibroblástica parasitadas. Los gérmenes son pronto trasladados a los ganglios linfáticos regionales donde se multiplican. Nuestras observaciones no se oponen a las macroscópicas señaladas por Smith y Burnet pues ellas corresponden a la inoculación subcutánea.

Especial interés tiene la experiencia realizada al haberse podido verificar y demostrar experimentalmente la capacidad de las brucelas de multiplicarse en el soma celular.

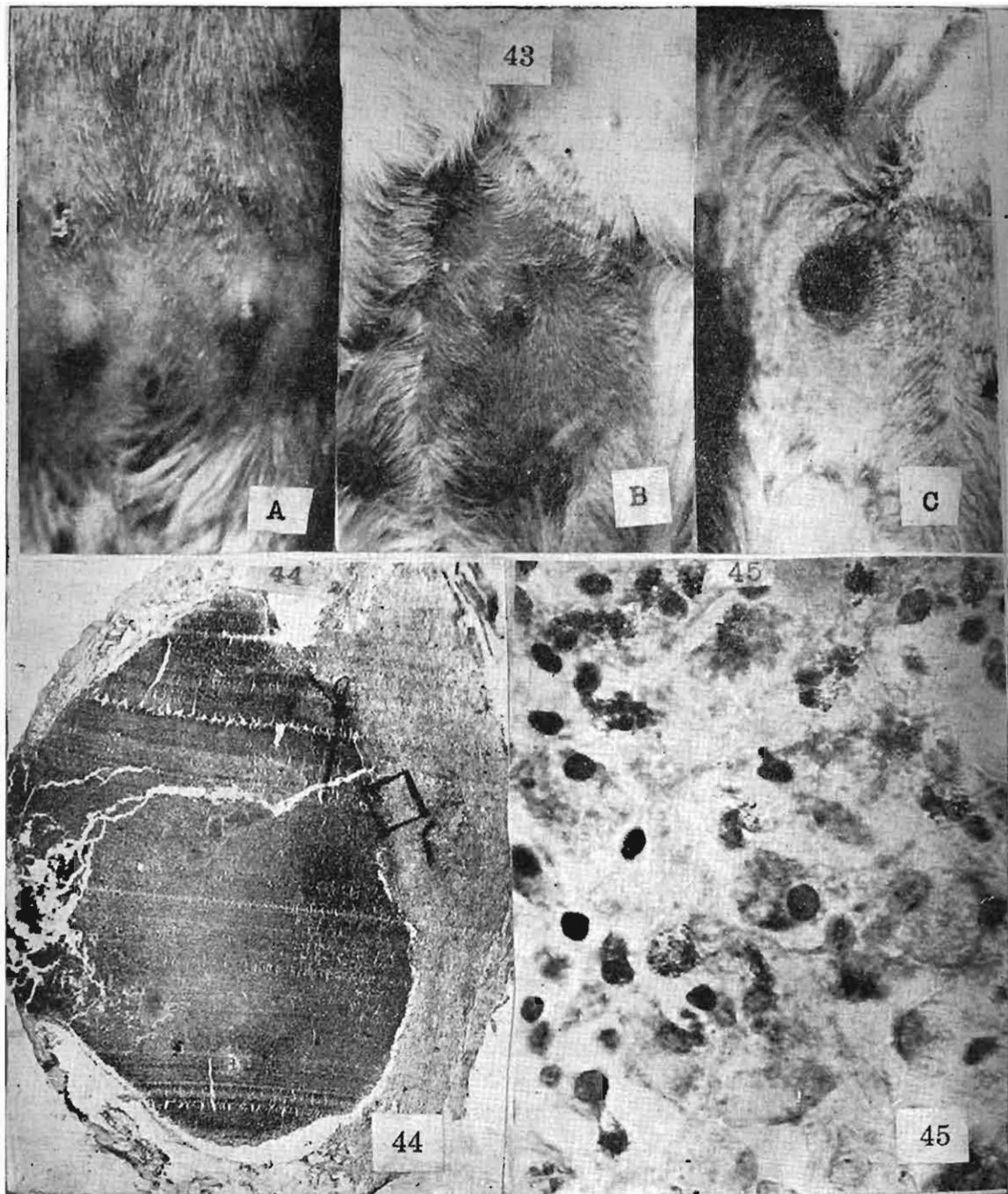
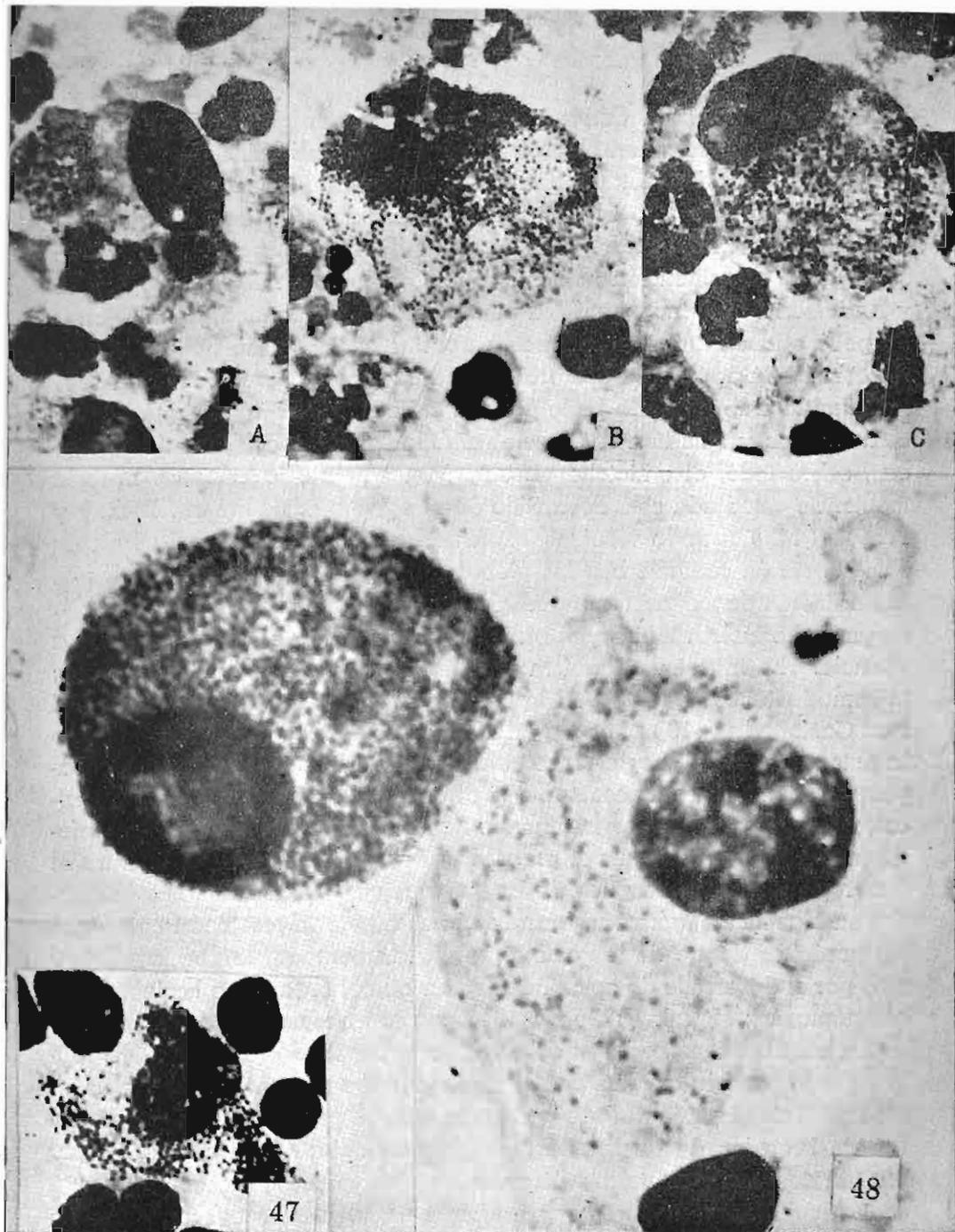


Fig. 43 : —A y C, muestran el aspecto de la reacción macroscópica al 13vo. día de la primoinoculación intracutánea; en A se puede ver un nódulo que acaba de ulcerarse y otro que todavía no lo ha hecho; en C el nódulo muestra placa cianótica central y está a punto de ulcerarse. B corresponde a un cuy reinfectado, en el mismo momento que los anteriores y que muestra regresión completa de la lesión.

Fig. 44 : —Cobayo. Aspecto de la reacción a las 312 horas. El nódulo ha lisado la epidermis y comienza ha eliminarse. Las bandas histio-eosinófila e histio-fibroblástica son bien netas. El cuadrado encierra la zona que comprenden estas fajas.

Fig. 45 : —Cobayo. Vista a mayor aumento de parte de la zona comprendida en el cuadro de la figura anterior. Col. Giemsa. Todos los histiocitos muestran brucelas en el protoplasma.



- Fig. 46 : —A-Cobayo E-17, a las 178 horas. Frotis de biopsia de piel. Col. Giemsa. x 1.200. Histiocito con microcolonia en parte del protoplasma y fagocitosis de restos nucleares en la otra. B-C Cobayo E-1-14, a las 288 horas. Frotis de biopsia de piel. Col. Giemsa. x 1.250. Histiocitos con el protoplasma lleno de brucelas.
- Fig. 47 : —Cuy E-1-20 a las 240 horas. Tope de ganglio linfático regional. Célula reticular totalmente llena de brucelas.
- Fig. 48 : —Cobayo E-15, a las 312 horas. Frotis de biopsia de piel. Col. Giemsa. x 1.400 (ampliada). Se observa histiocito totalmente lleno de Brucelas y otro, a su lado, con algunas dispersas en el citoplasma. En este período el 100% de los macrófagos muestra brucelas en el protoplasma, viéndose todos los grados de parasitismo, entre los extremos que ilustran estas dos células.

En 1919 Theobald Smith (141) describió, en placenta bovina, la presencia de brucelas en el protoplasma de las células del epitelio corial; algunas estaban totalmente llenas de parásitos; encuentra también histiocitos adventiciales con gérmenes y adelanta la idea de que hay multiplicación intracelular. Esta singular observación no ha merecido comentario o verificación hasta los últimos años. En 1937 Goodpasture y Anderson (142) inoculando la membrana corioalantoica de embriones de pollo encuentran que la brucela abortus es capaz de utilizar el protoplasma celular para su desarrollo. Buddingh y Womack (112) en 1941 inoculando embriones de pollo por vía corioalantoica hallan que la brucela abortus y suis tienen especial afinidad por las células mesodérmicas, sobre todo, el endotelio vascular; en cambio, la cepa de brucela melitensis estudiada sólo desarrolló en el epitelio ectodérmico. Dickey y Forbus (143) usando técnicas supravitales encuentran que la brucela suis puesta en contacto con los glóbulos blancos de sujetos normales es rápidamente fagocitada por los polinucleares: "When ingested by a polymorphonuclear leukocyte, brucella was found to be surrounded by a vacuole. The ingested organism was not necessarily killed by the cell; in some instances it appeared to multiply within the cell body". En 1947 Ruiz Castañeda (113) presenta un interesante estudio experimental sobre la patogenia de la brucelosis. Inocula con los tres tipos de brucelas, cobayos y conejos, intravenosamente y directamente en el testículo, y pericotes intranasal e intravenosamente. Sacrificando los animales en períodos sucesivos para seguir el proceso de la infección, encuentra entre el tercer y quinto día después de la inoculación, en los animales infectados en el testículo, gérmenes intracelulares que lo impresionan como que los parásitos dentro de las células han incrementado no por fagocitosis sino por el desarrollo de colonias después que el organismo ha ingresado al citoplasma. Spink (122) en 1948 cita las observaciones de Braude quién habría demostrado en cobayos, la invasión de las células hepáticas por la brucela abortus dentro de la primera semana de la infección. En 1949 Ruiz Castañeda (114) presenta nuevas pruebas de la capacidad de las brucelas de desarrollar intracelularmente: "La inoculación por vía intratesticular o intrahepática de brucelas muertas da motivo a cuadros fagocitarios en que los macrófagos tienden a recoger un número considerable de los gérmenes inyectados. Sin embargo, contrariamente a lo observado en la inoculación de gérmenes vivos no se observan células parenquimatosas conteniendo brucelas". Para fundamentar su opinión de que las brucelas se multiplican intracelularmente el autor expone: "En los animales inoculados con brucelas vivas la notable escasez de brucelas en zonas donde hay macrófagos completamente llenos al la-

do de macrófagos vacíos, no puede explicarse por una simple fagocitosis". Además, infiere del hecho de que las brucelas sean viables en los tejidos, que éstas no están pasivamente en el seno protoplasmático.

Todos estos trabajos han dado una sólida evidencia de la capacidad de las brucelas de vivir intracelularmente. En la experiencia que hemos relatado, al haber seguido cuantitativamente la multiplicación de los gérmenes, se ha demostrado experimentalmente este proceso de reproducción en el soma celular.

*Efecto de la reinfección en cobayos:* Burnet (citado por 131) observó que en casos de reinfección, la inoculación subcutánea, a diferencia de lo que ocurría en los primo-infectados, daba lugar a la formación de abscesos: "on observe la formation d'abcès au lieu d'injection du virus, mais pas de reaction du coté des ganglions lymphatique regionaux". Zdrodowski y colaboradores (131) encontraron diferencias en la reacción intraperitoneal en animales vírgenes de infección y en ya infectados. Inyectando, por primera vez, cobayos con 250-1,000 millones de gérmenes vivos en la cavidad peritoneal y sacrificándolos 5 o 6 días después, no encuentran nada particular en el peritoneo ni en los órganos internos. La investigación bacteriológica puso en evidencia, no obstante, la presencia de brucelas en el sistema linfático y en los órganos internos. La reinfección en las mismas condiciones, de animales que habían sido infectados 6 o 8 semanas antes, mostró al sacrificarlos en el 5 o 6 día, lesiones muy características. Frecuentemente se observaron pequeños abscesos en el punto de inoculación en la pared abdominal. En la cavidad abdominal había una inflamación purulenta más o menos intensa, con extensión a las vísceras vecinas. Pero es en el epiplón donde encuentran las alteraciones más intensas; está engrosado, edematoso, hiperémico, adherido a los órganos vecinos e infiltrado de numerosos nódulos purulentos: "L'examen microscopique montre que le contenu purulent des absces se compose de lymphocytes avec absence complete de leucocytes polynucleaires". El estudio bacteriológico reveló que el pus de los abscesos peritoneales quedaba estéril, mientras que siembras de sistema linfático, bazo, médula ósea y ganglios linfáticos daban cultivos muy pobres de brucelas. El fenómeno descrito se reproduce regularmente si se emplea una dosis de brucela melitensis moderada. Con dosis mayores es menos evidente.

La reinfección de cobayos en la piel da lugar a una reacción caracterizada por aparecer más rápidamente y regresionar precozmente en relación con los primo-infectados.

Diez cobayos con dos a tres meses de infectados y que daban pruebas de aglutinación e hipersensibilidad positivas fueron inoculados en cuatro zonas distantes de la piel del abdomen, previamente rasurada, con 0.05 cc. de una suspensión de brucela melitensis (cepa A-354) en suero fisiológico preparada en la proporción de 3 cc. de suero para el producto de 10 tubos de agar-papa de 48 horas. Se observó la reacción macroscópica y se tomaron biopsias a las 5, 12, 55, 127, 170, 216, 312, y 336 horas.

A las 6 horas de la inoculación ya se hace visible una pequeña placa eritematosa en la zona de inyección. Esta se transforma en pápula, y en algunos animales, en nodulillos a las 24 horas. Entre los 3 y 5 días quedan constituidos nódulos de 0.5 a 1 cm. rodeados de un halo eritematoso en la base; hay fluctuación y puede presentarse ulceración espontánea. Por lo general la reacción alcanza su máximo entre el 4 y 6 días. A los 9 días el nódulo muestra franca regresión. A los 13 días ésta es casi completa en la mayoría de los animales.

Microscópicamente se aprecia a las cinco horas, infiltración del dermis profundo con polinucleares eosinófilos e histiocitos; muchas células muestran vacuolización protoplasmática y hay ocasionales macrófagos con gérmenes. En las horas que siguen la reacción se intensifica. A las 55 horas se ve un gran foco dérmico constituido por polinucleares eosinófilos y neutrófilos de núcleos picnóticos y en cariorrexis, entremezclados con histiocitos degenerados; hay necrosis hialina en el conjuntivo. Escasas células parasitadas. A las 127 horas se hace ostensible en la base del foco de reacción bandas histocitaria y fibroblásticas como en el experimento anterior. Sin embargo, no se aprecia aumento del número de células con brucelas en el protoplasma; muy por el contrario, en algunos animales examinados, en este momento no fué posible encontrar gérmenes. En las horas siguientes el proceso disminuye en intensidad (fig. 43, B). En los animales que no presentaron ulceración se marca un estacionamiento y reabsorción del foco inflamatorio.

Tres son las diferencias fundamentales que encontramos entre los animales reinfectados intracutáneamente y los primo-infectados: a) En los reinfectados la reacción inflamatoria es más rápida y necrótica. b) En los reinfectados la regresión aparece precozmente. c) En los reinfectados no se observa el incremento progresivo de las brucelas multiplicándose en el soma de los histiocitos defensores.

La rapidez de instalación de la reacción inflamatoria y la más intensa necrobiosis de las células en el foco de reacción las interpretamos resultado de los fenómenos de hipersensibilización. La más rápida regresión y el menor poder de multiplicación del germen, son indudable-

mente consecuencia del desarrollo de procesos de inmunidad. Estas observaciones armonizan con las de Zdrodowski y colaboradores que hemos mencionado.

#### *Patología de la brucelosis en el perro.*

El perro es un animal altamente resistente a la infección brucelósica. No obstante, lesiones mínimas pueden producirse por inoculación experimental y, en casos aislados, en zonas endémicas, se ha comunicado la presencia de infecciones naturales.

Feldman, Bollman y Olson (144) inoculando intravenosamente una suspensión espesa de *brucela abortus* a 5 perros e infectando otros 6 por vía oral observan aparición de aglutininas positivas ya al cuarto día, en los animales inyectados endovenosamente; en cambio, en los que recibieron los gérmenes por vía oral la respuesta serológica fué más tardía y nunca alcanzó títulos tan altos como los primeros. En un período de observación de 185 días solo un animal presentó síntomas leves de enfermedad y lesiones de menor importancia caracterizada por focos de proliferación histiocitaria en los sinusoides hepáticos y nodulillos pseudo-tuberculosos en los pulmones. Los autores concluyen que si bien el perro es capaz de producir aglutininas a brucelas después de la inoculación experimental existe una intensa resistencia que protege, en la mayoría de los casos, del desarrollo de manifestaciones clínicas y lesiones específicas. Kerby, Brown, Margolis y Forbus (145) someten 9 perros a repetidas inoculaciones de dosis grandes de *brucela suis*. Cinco animales fueron inyectados por vía endovenosa y los otros por vía intraperitoneal. Encuentran en el primer grupo, que la infección se establece frecuentemente a estar por los repetidos hallazgos del germen en la sangre o en los tejidos a la autopsia, pero que por lo general no hay síntomas y signos de ésta. Sería muy difícil provocar la infección por vía intraperitoneal. En 4 animales describen (146) lesiones renales; 2 presentaron inflamación aguda necrotizante en porciones de los glomérulos y los otros una glomérulo nefritis subaguda progresiva. Feldman, Mann y Olson (147) encontraron que un alto porcentaje de perros que vivían en el campo daban aglutinaciones positivas a brucelas. Verge (148) en 82 perros de la región parisien examinados halla 4 con aglutinaciones positivas a brucelas a títulos de 1/50 a 1/200. Nolan (149) y Karlson y Clausen (150) han reportado casos de infección natural en perros de campo.

Nosotros hemos realizado observaciones clínicas y anátomo-patológicas en 12 perros. Seis fueron inoculados endovenosamente y los otros

intracutánea o subcutáneamente. Se utilizó la cepa de brucela melitensis A-354 en suspensiones preparadas de manera similar a la de los experimentos anteriores. Cada animal recibió de 0.50 a 1.50 cc. de la suspensión. En ningún animal observamos síntomas o signos atribuibles a la infección. Las aglutinaciones aparecen rápidamente, tanto en los animales inoculados endovenosamente como los inyectados en la piel. Entre la segunda y tercera semana fueron frecuentes títulos de 1/800 a 1/1000. Los animales fueron sacrificados entre el tercer y cuarto mes de la inoculación.

A la autopsia no se encontraron lesiones específicas. En varios animales los ganglios mesentéricos estaban hipertrofiados, blanquecinos, densos y con focos hemorrágicos en la superficie de sección. El examen histológico reveló alteraciones imputables a las brucelas en los ganglios linfáticos, bazo e hígado. En los ganglios linfáticos y en el bazo encontramos marcada hiperplasia retículo-histiocitaria a nivel de los folículos linfoides; los senos, por lo general, dilatados y llenos de grandes mononucleares semejantes a los que observamos en los cobayos; la proliferación endotelial era difusa, sin adoptar disposición en focos circunscritos. En el hígado ocurren las lesiones más características; hay hiperplasia de células de Kupffer con formación, en zonas, de nodulillos intercordinales; en los granulomas intertrabeculares mayores se ve entremezcladas con las células endoteliales proliferadas gran cantidad de linfocitos y uno que otro monocito y polinuclear; frecuentemente las células histiocitarias adoptan forma epitelioides y hay necrobiosis de células hepáticas a nivel de estos focos.

Nuestras observaciones como las anteriores de Feldman y Forbus y colaboradores señalan, evidentemente, la marcada resistencia del perro a la infección brucelósica.

En tres perros realizamos la esplenectomía inmediatamente antes de hacer la inoculación intravenosa. Al parecer, al igual de lo que ocurren con otras infecciones, la resistencia se ve disminuída con la extirpación del bazo, pues en estos animales se presentaron más numerosos y mayores focos histiocitarios en el hígado; en los ganglios la hiperplasia reticular fué asimismo, más intensa, viéndose focos inflamatorios circunscritos con células gigantes multinucleadas y aparecieron focos de infiltración inflamatoria intersticial en los testículos.

*Efecto de la inyección local de brucelas en el perro.*—Resulta interesante comparar el efecto producido por la inyección intracutánea de brucelas en el perro con los hallazgos obtenidos en cobayos.

En cuatro zonas de la piel del abdomen de 3 perros normales (Huddleson negativos) inoculamos intracutáneamente 0.10 cc. de una sus-

pensión de brucela melitensis (cepa A-354) preparada de la misma manera que en los experimentos anteriores. Observamos los cambios locales y tomamos biopsias a las 5, 12, 72, 127, 178 y 224 horas.

En el perro la reacción local se desarrolla más rápidamente que en el cobayo. A las 5 horas se aprecia ya ligero eritema y a las 24 queda constituido un nodulillo rodeado de halo eritematoso. A las 48 horas se ve un nódulo de más o menos 1 cm. con una pústula central; ésta se ulcera espontáneamente a las 72 horas dejando fluir material purulento. Desde el cuarto al sétimo día hay una ulceración superficial bañada en secreción serosa. A partir de la segunda semana la ulceración involuiona, estando a los 12 días completamente cicatrizada. Los ganglios regionales se hipertrofian, llegando a alcanzar el tamaño de un pallar.

En las primeras 12 horas el estudio histológico muestra, en el dermis profundo, siguiendo el trayecto de los vasos, múltiples focos de polinucleares entremezclados con histiocitos. Numerosos histiocitos se disponen en grupos rodeados de polinucleares y presentan brucelas en el protoplasma. A las 72 horas se observa adelgazamiento de la epidermis, la que en la parte central queda reducida a la capa córnea, mostrando por debajo edema y densa infiltración de polinucleares (pústula); en el resto del dermis hay múltiples focos de polinucleares e histiocitos; se observa algunos macrófagos y células endoteliales de capilares parasitados. A las 127 horas se ve una ulceración superficial cuyo fondo está constituido por una capa de polinucleares y banda de necrosis hialina y por debajo focos de polinucleares e histiocitos; escaso o nulo parasitismo. En las horas que siguen el proceso involuiona terminando con una proliferación conjuntiva dérmica y reepitelización superficial.

En el perro, a diferencia del cobayo, la reacción inflamatoria y la ulceración aparecen más rápidamente, la involuion es precoz y no se hace evidente multiplicación activa de los gérmenes. Estos caracteres son nuevas pruebas de la resistencia natural que presenta el perro a la infección brucelósica.

*Efecto de la reinfección en el perro:* La reinfección intracutánea en el perro da lugar a una reacción más intensa y necrótica que en los primo-infectados.

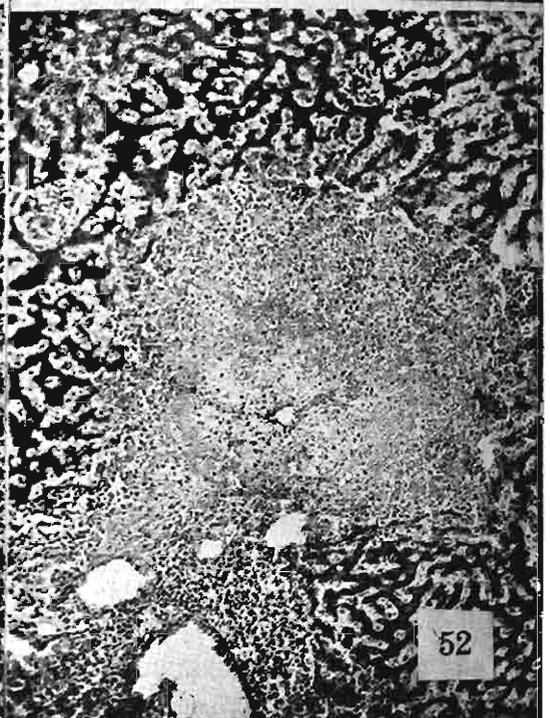
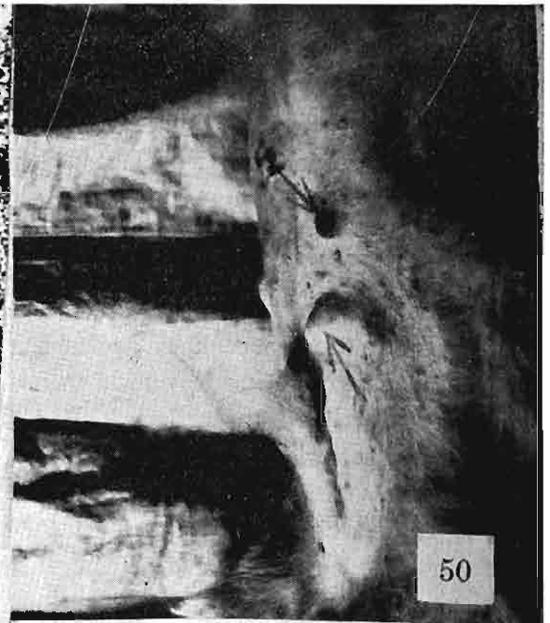
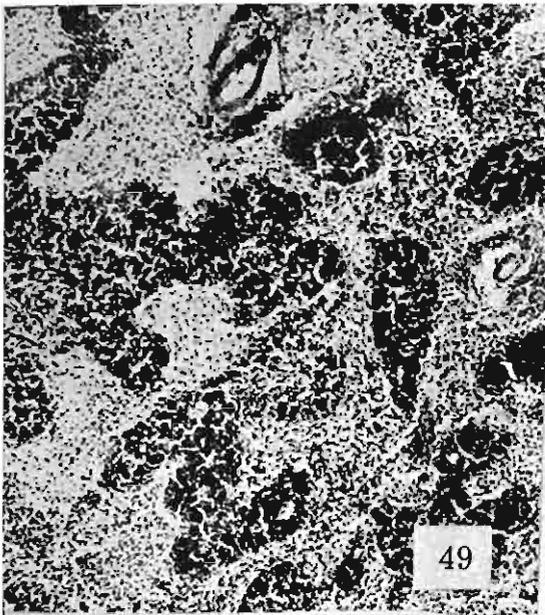
Procediendo de manera similar que en el experimento anterior, se hizo inoculación intracutánea en tres perros que habían sido infectados 1½ meses antes y que daban aglutinaciones y pruebas de hipersensibilidad positivas.

La respuesta fué semejante a la de los primo-infectados, diferenciándose, tan solo, en la intensidad. Los nódulos formados alcanzaron 2½ cm. de diámetro, eran profundos y estaban rodeados de amplia zona

eritematosa. Al tercer día aparecieron ulceraciones superficiales con exudación sero-purulenta. La involución ocurre en el mismo tiempo. A las 94 horas la reacción histológica alcanzó su máximo grado, apreciándose en la base de la ulceración un gran foco de polinucleares e histiocitos degenerados, marginados por otros más pequeños, edema, extensas zonas de hialinización y necrosis fibrinoide en el conjuntivo; lesiones agudas vasculares, trombosis y necrosis hialina del endotelio de los capilares; rodeando los vasos dérmicos profundos había collares de células plasmáticas; raro histiocito degenerado con brucelas en el protoplasma. Dos de estos perros habían sido intervenidos 15 días antes de la reinfección para tomar biopsias de hígado. Cuando se hizo la reinoculación las heridas operatorias estaban completamente cicatrizadas. A las 24 horas se observó una reactivación inflamatoria en la cicatriz, que fué seguida de la formación de pequeña induración y supuración. Este fenómeno es interesante en relación con la observación de Harris (6) sobre el efecto del trauma en la sintomatología regional. Este autor ha referido casos en los que ligeros traumatismos produjeron síntomas locales sin proporción con la intensidad de la injuria. Cita a Kennedy quién es de la opinión que los síntomas locales intensos serían debidos al depósito de organismos en los tejidos afectados. Harris piensa que en algunos casos la alergia tisular, más que una infección localizada, sería el mecanismo patogénico. La observación que anotamos favorece el concepto de una reacción desencadenada por sensibilización. Es posible suponer que el traumatismo provocado en la pared abdominal al tomar la biopsia dió lugar a la fijación local de antígenos. Cuando hicimos la reinoculación intracutánea, días después, en zonas distantes, los antígenos liberados provocaron una exacerbación focal allí donde la sensibilización fué más intensa.

Tres días después de la reinfección intradérmica de otro perro observamos edema corneal en el ojo izquierdo el cual mostró total opacidad; en 7 días desapareció el edema y un examen oftalmológico no reveló alteraciones. Hicimos una nueva reinoculación pero no se repitió el fenómeno.

Se ha estudiado también el efecto de la reinfección intravisceral. Tomamos 3 perros normales (Huddleson negativos) y 3 perros que habían sido infectados 1 a 2 meses antes y que daban reacciones de aglutinación y sensibilización positivas. A cada uno de los 6 animales se inyectó intrahepáticamente igual cantidad de una suspensión espesa de brucela melitensis (cepa A-354); en el momento de la operación se pasó un hilo fino a través de la cápsula hepática, a determinada dis-



- Fig. 49 : —Perro, al 1 1/2 meses de la inoculación con brucelas. Ganglio mesentérico. Col. H-E. Marcada hiperplasia de células retículo-endoteliales, llenando los senos.
- Fig. 50 : —Perro N<sup>o</sup> 5, al 2do. día de la reinfección intracutánea. Se han formado grandes nódulos con tendencia a la ulceración.
- Fig. 51 : —Perro N<sup>o</sup> 9, a los 5 días de la primo-infección intrahepática. Las flechas señalan los pequeños focos inflamatorios.
- Fig. 52 : —Perro N<sup>o</sup> 2, a los 5 días de la reinoculación intrahepática. Hay marcada proliferación histiocitaria y grandes focos de necrosis.

tancia de la zona inoculada, para que sirviera de referencia. Un animal de cada grupo fué sacrificado a los 5, 12 y 30 días.

Se encontró notable diferencia en la reacción focal en cada grupo; mientras que en los normales las lesiones fueron leves en los re infectados muy intensas.

A los 5 días la zona inoculada en el primo-infectado muestra leve proliferación histiocitaria subcapsular y pequeños focos de polinucleares, monocitos y células hepáticas necrosadas en el parénquima. En otras áreas del hígado puede verse uno que otro nodulillo de proliferación endotelial intercordonal. Por el contrario, en el animal re infectado, la zona inoculada mostró intensa proliferación histiocitaria y exudado fibrinoso por debajo de la cápsula y en el parénquima grandes focos de proliferación de células endoteliales, las que formaban mantos o cordones que separaban las trabéculas hepáticas. En muchos de ellos había necrosis central, presentándose como masas hialinas amorfas. En segmentos, se observó, necrosis hialina de células hepáticas. En los espacios perilobulillares y periportales hay también notable proliferación histioide siguiendo el trayecto de los vasos, en grado no observado en ningún otro proceso; además edema y exudado fibrinoso perivascular y tumefacción endotelial en los capilares. En zonas del hígado alejadas de la inoculada hay focos menores intertrabeculares de proliferación endotelial e infiltración monocitaria en los espacios periportales. A los 12 y 30 días los focos inflamatorios en los primo-infectados mostraron caracteres semejantes, marcándose una tendencia al predominio mononuclear. En los re infectados los fenómenos de proliferación histiocitaria y necrosis persistían, viéndose además formación de células gigantes multinucleadas.

Creemos que las diferencias en la reacción tisular de los perros primo y re infectados obedece al desarrollo en los últimos de fenómenos de hipersensibilización bacteriana, a los cuales se deben la más acentuada necrosis y proliferación histiocitaria encontrada.

#### SUMARIO Y CONCLUSIONES GENERALES

1) Se presenta el estudio anátomo-patológico de 6 casos mortales de brucelosis, en 4 de los cuales se hizo la verificación bacteriológica post-mortem por inoculación de suspensiones de machacados de bazo, ganglios linfáticos e hígado en cobayos, aislándose *brucela melitensis* en todos los casos. En el cuarto comprobamos, además, aglutinaciones positivas en líquido pleural y en el quinto en el líquido ascítico.

2) Se describe las siguientes lesiones brucelósicas que no se ha encontrado relatadas en la literatura revisada:

a) Atrofia subaguda de hígado, comprobada a brucela melitensis por hallazgo del germen en muestras de hígado.

b) Meningoencefalitis y meningitis a brucela melitensis; casos con verificación bacteriológica.

c) Granulomas brucelósicas en las glándulas suprarrenales.

d) Granulomas brucelósicos en las trompas; caso con verificación bacteriológica.

3) Se destaca la frecuencia e importancia de las lesiones vasculares, presentando casos de endoflebitis en vasos esplénicos y renales. Se interpreta las trombosis y aneurismas repetidamente señalados en la literatura, como resultado de aquellas.

4) Se presenta un caso de hepatitis intensa brucelósica, de evolución clínica prolongada, en el que se encuentra imágenes histológicas de pre-cirrosis.

5) Se señala que en nuestro medio el compromiso hepático de intensidad mediana o grande es más frecuentes que en otros, lo cual puede explicarse, en parte, por asociación de déficit nutricional que agrava la injuria sobre el hígado. Se distinguen los siguientes tipos clínico-patológicos de compromiso hepático: hepatitis inaparente; hepatitis aguda o subaguda; hepatitis crónica (pre-cirrosis y cirrosis) y atrofia subaguda o aguda de hígado.

6) Se describe las siguientes lesiones brucelósicas iguales a las relatadas por otros autores: nefritis intersticial, miocarditis, peritonitis, hepatitis y granulomas brucelósicos en ganglios linfáticos y bazo.

7) Se presenta pruebas anatómicas de la reactivación de focos tuberculosos antiguos, detenidos, ocurrida en el curso de la infección brucelósica, discutiéndose la inter-relación de los dos procesos.

8) Se llega a la conclusión de que no existe una respuesta tisular uniforme a la agresión brucelar. Las alteraciones fundamentales se desarrollan en el RES, pero también otros tejidos reaccionan. Se distingue los siguientes tipos de respuesta inflamatoria: a) Hiperplasia del RES b) Inflamaciones infiltrativo-proliferativas y c) Inflamaciones exudativo-infiltrativas. Estas diversas reacciones pueden ocurrir en un mismo sujeto. Las tres pueden presentarse, ya en forma difusa, como infiltrados no circunscritos, o a la manera verdaderamente granulomatosa en focos circunscritos, netos. El granuloma constituido por la necrosis de grandes focos de células mononucleares de amplio protoplasma ha sido la figura más típica encontrada.

La diversidad del cuadro anátomo patológico se interpreta como

dependiente de la hipersensibilidad, resistencia, virulencia y número de gérmenes, aduciéndose observaciones sobre la importancia de cada una de esas variables.

9) Se presenta el resultado de las observaciones clínicas y anátomo patológicas en más de 35 cobayos infectados con una de las cepas de brucela melitensis aislada en los casos de autopsia humana. Se señalan alteraciones leves en el cuadro hemático en el curso de la infección y se destaca la rapidez de aparición de aglutinaciones positivas en los animales infectados con productos de autopsia.

10) Se describen los caracteres histológicos de la reacción de hipersensibilidad en el cobayo.

11) Se hace un estudio de la sucesión de fenómenos desencadenados en el cobayo por la inyección intracutánea de brucelas, dando los caracteres macro y microscópicos escalonados de la reacción. En el curso de esta experiencia se demostró experimentalmente la multiplicación intracelular del germen habiéndose seguido cuantitativamente, día a día, el incremento del número de brucelas en el foco inflamatorio desarrollándose en los macrófagos. El 100% de parasitismo se observó al 13avo día.

12) Se estudia el efecto de la reinfección en el cobayo comprobándose que ésta da lugar a lesiones más rápidas, agudas, necróticas y que involucionan precozmente en relación con los primo-infectados.

13) Se presenta el resultado de las observaciones clínicas y anátomo patológicas realizadas en perros infectados con brucela melitensis. Se comprueba el alto grado de resistencia natural de este animal.

Como en otras infecciones la esplenectomía disminuiría la resistencia a la inoculación con brucelas.

14) Se estudia el efecto local de la primo-infección brucelósica en el perro, encontrándose que, en relación con los cobayos, la reacción inflamatoria y la ulceración aparecen más rápidamente, la involución es precoz y no se hace evidente multiplicación activa de los gérmenes.

15) Se estudia el efecto de la reinfección intradérmica e intravisceral en el perro, comprobándose lesiones más necróticas e intensas que en los primo-infectados, las cuales se atribuyen al desarrollo, en alto grado, de hipersensibilidad bacteriana.

Se presenta observaciones experimentales del efecto de los traumatismos sobre la sintomatología regional.

*Agradecimiento:* Expreso mi agradecimiento al Dr. Gabriel Gurmendi de la Sección de Bacteriología, Facultad de Medicina de Lima, Hospital Loayza; a los señores Aníbal Casavilca y Juan Takano ayudantes de la Cátedra de Anatomía Patológica; señor Alberto Llaque y señorita Angela Huerta, señora Fausta Revoredo y señorita Estela Trujillo, por su valiosa colaboración.

## SUMMARY

1. A histo-pathological study of 6 fatal cases of brucellosis is presented, in 4 out of the 6 cases a post-mortem bacteriological study was possible because spleen, lymph-nodes and liver suspensions were inoculated in guinea pigs and isolated from these animals *Br. melitensis*. In one case (Nº 4) the agglutination test was positive with pleural exudate. In other case (Nº 5) it was positive in the ascitic fluid.

2. Description of lesions due to *Brucella* not found in the literature, are as follows:

a) Subacute atrophy of the liver; with the finding of the micro-organism in samples from that organ.

b) Meningo-encephalitis and meningitis due to *Br. melitensis*; cases with bacteriological findings.

c) In the suprarenal glands, granulomas due to *Brucella*.

d) Brucellar salpingitis with granuloma formation; case with positive bacteriological finding.

3. It is pointed out the frequency and importance of the vascular lesions showing cases of endophlebitis in the spleen and the kidney. The frequently mentioned cases of thrombosis and aneurisma, in the literature, are interpreted as a result, of above mentioned vascular lesions.

4. A pre-cirrotic histological picture is found in a case of severe hepatitis of long clinical evolution.

5. It is pointed that in our environment the hepatic damage of median or great intensity is more frequent than in other; this is explained, in part, by the association of nutritional deficiency aggravating the injury on the liver. The following clinic-pathological types of hepatic damage, are distinguished: a) hepatitis; b) acute or subacute hepatitis; c) chronic hepatitis (pre-cirrosis and cirrosis); and d) acute or subacute atrophy of the liver.

6. Description of lesions due to *Brucella* similar those given by several authors, are the following: interstitial nephritis, myocarditis, peritonitis, hepatitis and granulomas in lymph-nodes, spleen and bone marrow.

7. Anatomical proofs of reactivation of old tubercle foci, that happened during the brucella infection are presented, giving an explanation of inter-relations of these processes.

8. The author arrives to the conclusion that there is not a uniform tissue reaction to the brucellosis infection. The fundamental alterations

take place in the RES, but other tissues react also. The following inflammatory reactions are distinguished: a) RES. hiperplasy; b) infiltrative-proliferative inflammation; and c) infiltrative-exudative inflammation. These different reaction can occur on the same individual. The three, can occur as diffuse, not circumscribed infiltrate, or as true granuloma delimited foci. The more typical finding has been the granuloma formed by the necrosis of large monocyte's foci.

The great diversity of the anatomo-pathological picture is interpreted as dependent on the hypersensibility, resistance, virulence and number of germs; observations on the importance of each one of these factors are presented.

9. Clinical and anatomo-pathological observations on 35 guinea pigs inoculated with a strain of *Br. melitensis* isolated from a human autopsy are presented. Slight alteration of the blood picture are noted, as well as, the rapid appearance of positive agglutination test in animals inoculated with material from human autopsies.

10. The histological characteristics of the hypersensitivity reaction in the guinea pig are described.

11. A systematic study of the reactions elucidated by intracutaneous injections of *Brucella melitensis* in the guinea pig is given, with the description of macro and microscopic characteristics. It has been possible to demonstrate the intracelular multiplication of *Brucella* day by day, developing in the macrophages of inflammatory focus. Between the 9th and the 13th day after inoculation 100% of the macrophages showed the organisms.

12. The reinfection in guinea pig gives place to more rapid, acute necrotic lesions, that dissapear in a shorted time, compared with first infection.

13. Clinical and anatomopathological observations in dogs infected with *Br. melitensis*, are shown. A very natural resistance in this animal is found. As in other infections, the splenectomy, would lower the natural resistance.

14. The study of the local action of the first infection in the dog compared with the same in guinea pigs. Shown rapid appearance of inflammatory reaction and ucleration; early involution and not obvious multiplication of the organisms.

15. The study of intradermal and intrahepatic reinfection in dog shown more necrotic and severe lesions than in the first infection, which we think are due to a high degree of bacterial hypersensitivity.

The effect of traumatismos on the regional symptomatology is shown, based on experimental observations.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—BRUCE, D.: *Notes on the discovery of a microorganism in Malta fever*. Practitioner 39: 161, 1887. Cit. por Harris.
- 2.—BANG, B.: J. Comp. Path. & Therap. 10: 125, 1897. Cit. por D. H. Sprunt and McBryde.
- 3.—EVANS, ALICE C.: *Further studies on Bacterium Abortus and related Bacteria. II a comparison of Bacterium abortus with Bacterium Bronchosepticus and with the organism which causes Malta fever*. J. Infect. Dis. 22: 580, 1918.
- 4.—TRAUM, J.: Ann. Rep., U. S. Dept. Agric., 86: 1918. Cit. por D. H. Sprunt and McBryde.
- 5.—MEYER, K. F.: Cit. por Strong.
- 6.—HARRIS, H. H.: *Brucellosis (Undulant Fever) Clinical and Subclinical*. Copyright Paul B. Hoeber, Inc. Second Edition, 1950.
- 7.—GUTIÉRREZ, D. L.: *Historia de la Brucelosis en el Perú*. Folleto Edit. Méd. Per. Lima, Perú. 1945.
- 8.—VOTO BERNALES, J.: *Las Neuro-Brucelosis*. Gacel. Méd. Lima, 2: 327, 1946.
- 10.—UBILLUZ, R.: *Brucelo-Diagnóstico Intravenoso. Comunicación preliminar*. Arch. Peruanos Patol. Clin. 2: 389, 1948.
- 11.—GIONCHIO, L. E.: *Clínica de la Brucelosis Humana. (Contribución a su estudio)*. Tesis de Bachillerato Lima, Perú. 1949.
- 12.—DELGADO FEBRES, E.: *Conferencia en las Jornadas Quirúrgicas del Callao*. 1949.
- 13.—SANTIVÁNEZ, J., MORO, M., VALLENAS, R. y GÓMEZ, E.: *La Prueba A.B.R. y la Suero Aglutinación en el Diagnóstico de la Brucelosis Bovina*. Rev. Fac. Med. Vet. Lima, Nos. 1, 2, 3, 4 y 5, 1950.
- 14.—McCALLUM, W. G.: *A Text-book of Pathology*. Saunders Company, Philadelphia 1919. LETULLE, M.: *Anatomie Pathologique*. Masson et Cie. Editeurs, Paris 1931. ASCHOFF, L.: *Tratado de Anatomía Patológica*. Edit. Labor, Barcelona 1934. RAMÓN y CAJAL y TELLO MUÑOZ: *Manual de Anatomía Patológica y Nociones de Bacteriología Patológica*. Edit. Cientif. Med., Barcelona 1942. HUECK, W.: *Patología Morfológica*. Edit. Labor, Barcelona 1944. MOORE, R. A.: *Anatomía Patológica*. La Prensa Médica Mexicana 1944. BOYD, W.: *Text Book of Pathology*. Lea & Febiger, Philadelphia 1944. COSTERO, G.: *Tratado de Anatomía Patológica*. The University Society Mexicana S. A. 1946. SMITH, L. and GAULT, E.: *Essentials of Pathology*. The Blakiston Company, Philadelphia 1948. BEATTIE, J. and DIXSON, W. E.: *A Text-book of Pathology General and Special*. Heinemann. Fifth Edition 1948. GREEN T. H.: *Green's Manual of Pathology*. Bailliere, Seventeenth Edition. 1949.
- 15.—EPPINGER, H.: *Enfermedades del Hígado*. Edit. Labor S. A., Barcelona 1947.
- 16.—STRONG, R. P.: *Diagnosis, Prevention and Treatment of tropical diseases*. Sixth edition. The Blakiston Company, Philadelphia 1942.
- 17.—BLOOMFIELD, A. L.: *Enlargement of the superficial lymph nodes in Brucela infection*. Ann. Rev. Tub. 45: 471, 1942.
- 18.—EYRE, J. W.: *Melitensis Septicemia Lancet*, 1: 1748, 1908.
- 19.—WOHLWILL, F.: *Zur pathologischen Anatomie der Bauger-Krankung des Menschen*. Virchows Arch. of Path. Anat. 286: 141, 1932.
- 20.—ROSSLE, R.: *Munchen. Med. Wchonschr.* 80: 5, 1933. Cit. por Sprunt and McBryde.

- 21.—PABSONS, P. B. and POSTON, M. A.: *The pathology of human brucellosis, report of four cases with one autopsy.* South. M. J. 32: 7, 1939.
- 22.—POSTON, M.: *Isolation of Brucella melitensis from lymph nodes Showing the Histopathologic Picture of Hodgkin's disease.* Jour. Bact. 39: 75, 1940.
- 23.—WISE, B.: *The coexistence of Brucella Infection and Hodgkin's disease.* Jour. Bact. 39: 75, 1940.
- 24.—FORBUS, W., GODDARD, D., MARGOLIS, G., BROWN, I. and KERBY, G.: *Studies in Hodgkin's Disease and its Relation to Infection by Brucella.* Ann. J. Path. 18: 745, 1942.
- 25.—MARGOLIS, G., FORBUS, W. and KERBY, G.: *The reaction of the reticuloendotelial System in experimental Brucellosis of dogs.* Am. J. Path. 21: 753, 1945.
- 26.—BROWN, I., FORBUS, W., and KERBY, B.: *The reaction of reticulo endotelial System in experimental and Naturally acquired Brucellosis of swine.* Ann. J. Path. 21: 205, 1945.
- 27.—GALL, E., and PAGE, S.: *Intermittent fever with lesions simulating those of Hodgkin's disease.* Ann. Jour. Clin. Path. 15: 431, 1945.
- 28.—GALL, E. A. and STOUT, H. A.: *The histological lesion in Lymph nodes in infectious Mononucleosis.* Ann. J. Path. 1: 433, 1940.
- 29.—GALL, E. A. and MALLORY T.: *Malignant lymphoma. A clinico-pathologic survey of 618 cases.* Ann. Jour. Path. 18: 381, 1942.
- 30.—MCDONALD, J. R., and WEED, L. A.: *Problems concerned with the histologic Diagnosis of Tuberculosis of Lymph Nodes.* Ann. Jour. Clin. Path. 21: 223, 1951.
- 31.—HARDY, M.: *Undulant fever a clinical analysis of one hundred and twenty five cases.* J.A.M.A. 92: 853, 1929.
- 32.—REYNA, R.: *Semiología y Clínica del Bazo en el Paludismo, Tifoidea, Brucelosis y Verruga Peruana.* Tesis de Bachillerato, 1948, Lima, Perú.
- 33.—GREGERSEN y LUND: *Hospital Tijdschr.* 74: 349, 1931. Cit. por Mazza y Jorg.
- 34.—SPINK, W., TITRUD, L. and KÄBLER: *A case of Brucella endocarditis with Clinical Bacteriologic and Pathologic findings.* Ann. Jour. Med. Sci. 203: 797, 1942.
- 35.—DE GOWIN, E., CARTER, R. and BORTS, I.: *A case of infection with Brucella suis, causing endocarditis and Nephritis; Dead from Rupture of Mycotic Aneurysm.* Ann. Hoart. Jour. 30: 77, 1945.
- 36.—WECHSLER, H. and GUSTAFSON, E.: *Brucella Endocarditis of congenital bicuspid Aortic valve.* Ann. Int. Med. 16: 1228, 1942.
- 37.—BAGLEY, W., MULLER, S. and WELLS, A.: *Acute Brucellosis Death from pulmonary embolism.* J.A.M.A. 107: 1125, 1936.
- 38.—SPRUNT, D. and MCBRYDE, A.: *Morbid Anatomic changes in cases of Brucella infection in man with Report of a Necropsy.* Arch. of Path. 21: 217, 1936.
- 39.—DE LA CHAPELLE, C.: *Vegetative Endocarditis Due to the Brucella melitensis.* Ann. Heart. Jour. 4: 732, 1929.
- 40.—TOVAR MANCERA, R.: *Patología de la Brucelosis.* Medicina, Revista Mexicana 23: 161, 1943 y 23: 205, 1943.
- 41.—CALL, J., BAGGENSTOSS' A. and MERRIT, W.: *Endocarditis due to Brucella. Report of two cases.* Ann. Jour. Clin. Path. 14: 508, 1944.
- 42.—MAZZA, S. y JORG, M.: *Observaciones Anátomo-patológicas de Fiebre ondulante en el Norte del país.* Publicación N° 19, Misión de Estudios de Patología Regional Argentina, Jujuy, 1934.
- 43.—LOFFLER-VON ALBERTINI: *KranKheitsforsch* 7: 1, 1930. Cit. por Strong y Mazza.

- 44.—RABSON, S. M.: *Pathologic Anatomy of human brucellosis*. Amn. Jour. Clin. Path. 9: 604, 1939.
- 45.—MORONES, S. y GONZÁLES, O. I.: *Un caso de Púrpura melitocósica*. Medicina. Revista Mexicana, 19: 137, 1939.
- 46.—VON HAANN, E. and AWNYM, A.: *The Pathology of Hypersplenism*. Amn. Jour. Clin. Path. 18: 313, 1948.
- 47.—JIMÉNEZ DIAZ, C.: *Lecciones de Patología Médica (Enfermedad del Hígado)*. Edit. Cientif. Med. Madrid, Barcelona 1948.
- 48.—CANTALOUBE: *La Fiebre di Malte en France*. Ed. A. Maloine 1911.
- 49.—SIMPSON, W. M. and FRAIZER, E.: *Undulant fever. Report of sixty-three cases occurring in and about Dayton*. Ohio. J.A.M.A. 93: 1958, 1929.
- 50.—GIORDANO, A. S. and SENSENICH, R. LL.: *Brucella abortus infection in man. A clinical analysis of thirtyfive cases*. Jour. Lab. Clin. Med. 15: 421, 1930.
- 51.—AZNAR GARCÍA, J.: *Alteraciones hepáticas en la brucelosis*. Clin. y Lab. Rev. Española Cientif. Med. 57: 1949.
- 52.—SCHLIERBACH, VON P. und WUBM, K.: *Bang infection unter dem Bilde eines, Icterus catarrhalis*. Deutsche Med. Wchnschr. 62: 888, 1936.
- 53.—BARKER, M. H., CAPP, R. B. and ALLEN, F. W.: *Chronic hepatitis in the Mediterranean theater. An new clinical syndrome*. J.A.M.A. 12: 653, 1945.
- 54.—ROTHENBERG, R. C.: *Undulant fever a fatal case*. Amn. Int. Med. 6: 1275, 1933.
- 55.—PONS, P. A., BACARDÍ, R. y ALVAREZ, R.: *Hígado melitocósico. Estudio Histopatológico del mismo, mediante la punción biopsica aspiradora*. Med. Clin. Barcelona 5: 15, 1945.
- 56.—BACARDÍ, R. R.: *Resultados obtenidos con la biopsia hepática aspiradora en clínica humana*. Med. Clin. Barcelona, 14: 2, 1950.
- 57.—LOWBEER, L.: *Abstract of Discussion. New Methods of Therapy in cirrhosis of the liver*. J.A.M.A. 134: 678, 1947.
- 58.—HOFFBAUER, F. W. and SPINK, W. W.: *Biopsy of liver in Patients with active Brucellosis. Description of hepatic lesiones*. Jour. Lab. Clin. Med. 32: 315, 1947.
- 59.—DELGADO FEBRES, E.: *Comunicación personal*, 1951.
- 60.—VALDIVIA, V., BOCANEGRA, M., BOCANEGRA, R. y Otros. *Comunicación personal*, 1951.
- 61.—BRAUN, W.: *Changes of the serum Phosphatase level after infection of cows with brucella abortus*. Jour. Immunol. 52: 137, 1946.
- 62.—LUCKÉ, B.: *The pathology of Fatal Epidemic Hepatitis*. Amn. J. Path. 20: 471, 1944.
- 63.—POPPER, H. and FRANKLIN, M.: *Viral versus Toxic hepatic necrosis*. Arch. Path. 46: 338, 1948.
- 64.—HIMSWORTH, H. P.: *El hígado y sus enfermedades*. Edit. Alfa. Buenos Aires, 1949.
- 65.—HUGHES, M. L.: *Mediterranean, Malta or undulant fever London, Macmillan, 1897*. Cit. por Harris.
- 66.—BRUCE, D.: *Cit. por Harris*.
- 67.—BOUSFIELD, L.: *A case of Malta fever with ulceration of the small intestine*. J. Roy. Army M. Corps. 7: 174, 1906. Cit. por Strong.
- 68.—CARRYER, H. M. and PRICKMAN, L. E.: *Brucellosis and Peptic Ulcer*. Proc. Staff Meet. Clinic. 21: 11, 1946.
- 69.—MALDONADO ALLENDE, I.: *Hemorragias digestivas en el curso de la Brucelosis*. Arch. Arg. Enf. Apto. Digest. y Nut. 18: 470, 1943.
- 70.—KROHMANN, L. L.: *Ein bemerkenswerter Fall von marbus Bang mit Mogen-Darmlutungen Muenchner med. Wchnschr. 33: 1268, 1934*. Cit. por Maldonado Allende.

- 71.—SHWARTZMAN, G.: *Phenomenon of local tissue reactivity. And its immunological, pathological and clinical significance.* Paul B. Hoeber, Inc. New York, 1937.
- 72.—WISE, B. and KERBY, J. P.: *Phenomenon of local skin-reactivity (shwartzman) to organisms of the Brucella group.* Jour. Immunol., 46: 225, 1943.
- 73.—BRAVO OTAIZA, H.: *La Fiebre de Malta y sus complicaciones renales durante la última epidemia.* Tesis bachillerato. Lima, Perú 1929.
- 74.—SHARP, W. B.: *Pathology of Undulant Fever.* Arch. of Path. 18: 72, 1934.
- 75.—MEYER, K. F.: *Essays in Biology: "Observations in the pathogenesis of undulant fever".* Berkeley, Univ. California Press, 1943. Cit. por Tovar.
- 76.—MCVAY, L. V. GURTHRIE, F., MICHELSON, I. and SPRUNT, D. H.: *The isolation of Brucella organisms from Apparently healthy individuals.* The Yale. Jour. Biol. Med. 22: 661, 1950.
- 77.—CARPENTER, C. M. and BOAK, R.: *Isolation of Brucella abortus from a human fetus.* J.A.M.A. 96: 1212, 1931.
- 78.—AMOSS, H. L.: *Brucellosis.* Cecil Text-Book of Medicine. Saunders Company. Philadelphia, 1949.
- 79.—GRAD, P.: *Brucelosis genital femenina y su diagnóstico por la reacción focal.* Rev. Med. de Córdoba, 38: 76, 1950.
- 80.—CORRALES, M. A.: *Metritis, como complicación en procesos infecciosos agudos generales: un caso a Brucela M. y un caso a Brucela de Eberth.* Estudio clínico y tratamiento. Tesis de Bachillerato Lima, Perú 1950.
- 81.—AMUSCHÁSTEGUI, S.: *Cardiopatías y brucelosis.* Rev. Med. Córdoba 33: 616, 1945.
- 82.—HERRERA, J. A.: *Lesiones Anátomo-Patológicas en la brucelosis.* Rev. Med. Córdoba 33: 636, 1945.
- 83.—AMUSCHASTEGUI, S. y ELKELES, G.: *Brucelosis aguda letal con participación endo-miocrárdica y pleuropericarditis hemorrágica. Infección Neumocócica del pericardio tratada con penicilina.* Rev. Arg. Cardiol. 13: 92, 1946.
- 84.—HANSMANN, G. H. and SCHENKEN, J. R.: *Melitensis Meningo-encefalitis. Mycotic aneurysm due to Brucella Melitensis var. porcine.* Ann. J. Path. 8: 435, 1932.
- 85.—KLEMPERER, P.: *Brucellosis (Undulant fever).* Clinical and Subclinical Harris. 1950. págs. 139 y 140.
- 86.—CHURG, J. and STRAUSS, L.: *Allergic Granulomatosis, Allergic Angiitis and Periaarteritis Nodosa.* Ann. Jour. Path. 27: 277, 1951.
- 87.—ZEEK, P. M., SMITH, C. C. and WEETER, J. C.: *Studies on periaarteritis nodosa. III the differentiation between the vascular lesions of periaarteritis nodosa and of hypersensibility.* Ann. Jour. Path. 24: 889, 1948.
- 88.—WEISS, P.: *Hacia una Concepción de la Verruga Peruana.* Tesis Doctoral Lima, Perú 1927.
- 89.—ANTONINI et COULON: *Présence de Brucella melitensis dans Re liquide d'épanchement d'une hydarthrose, du genou, survenue 5 mois après le début d'une fièvre ondulante dans une période apyrétique de la maladie.* Bull. de la Soc. de Path. Exot. 26: 566, 1933.
- 90.—LOWBEER, L.: *Brucellic osteomyelitis of the os ilium and scapula with brucellic granulomas of the liver and gall bladder.* Ann. J. Path. 22: 644, 1946.
- 91.—HARTLEY, G. MILLICE, G. and JORDAN, P.: *Undulant fever Meningitis: Report of case with Recovery.* J.A.M.A. 103: 251, 1934.
- 92.—SANDERS, W. E.: *Undulant Fever Meningitis: Organism in Spinal fluid.* J. Iowa M. Soc. 21: 501, 1931. Cit. por Hartley y colaboradores.
- 93.—ROGER, H. y POURSINES, Y.: *The meningo-neuro-brucellosis.* Paris 1938.

- 94.—CAMAUER, A. F.: *Sobre dos casos de mielitis transversa melitocócica (Neuro-brucellosis)*. La Prensa Med. Arg. 27: 441, 1940.
- 95.—RODRÍGUEZ VILA, V.: *Meningo Brucellosis. Consideraciones Clínicas y Diagnósticas*. Amn. Fac. Med. Montevideo, 30: 137, 1945.
- 96.—LEVISON, M., et CHRISTOFFERSEN, M.: *Un cas de paraplesia spasmodique (Pachymeningite hemorragique spinale dans la fièvre ondulante, fièvre de Malte), guéri par intervention chirurgicale*. Rev. Neurol. 65: 647, 1936.
- 97.—JOHNSON, R.: *Pneumonia in undulant Fever. A Report of three cases*. Ann. Jour. Med. Sci. 189: 483, 1935.
- 98.—ELSON, K. and INGELFINGER, F.: *Eosinophilia and Pneumonitis in chronic Brucellosis. A Report of two cases*. Ann. Int. Med. 16: 995, 1942.
- 98-A.—VALLARTA CHÁVEZ y PARRÉS ARIAS: *Brucellosis y Síndrome Addisoniano*. Artículo publicado en 1939 en San Pedro Coahuila. Cit. por Tovar.
- 99.—CHASSET: *Etude clinique et anatomo-pathologique d'un cas de maladie de Bang avec atteinte renale*. Revue Med.cale de la Suisse Romande. Vol. 11: 1940. Cit. por Tovar.
- 100.—FAIRWEATHER, D. S.: *A case of Undulant fever: Simulating sub-acute cholecystitis*. Lancet N<sup>o</sup> 12, 1: 613, 1932.
- 101.—LAURES, G.: *Une forme clinique exceptionnellement de la Fièvre de Malte. La cholécystite Primitive Lithogène*. Amn. Med. 33: 518, 1939.
- 102.—WOODS, A. C.: *Numular Keratitis and ocular brucellosis*. Arch. Opth. 35: 492, 1946.
- 103.—RICH, A.: *Patogenia de la tuberculosis*. Edit. "Alfa". Buenos Aires 1946.
- 104.—PIÑERO GARCÍA, P.: *Brucelotuberculosis de forma granúlica*. Sem. Med. Arg. 41: 189, 1934.
- 105.—BIANCO CERVANTES, R., URUCYO GALLEGOS, C. y STANLEY VILLAFRANCA, B.: *Un caso de Brucellosis en tuberculosis*. Rev. Med. Costa Rica, 14: 202, 1947.
- 106.—LEWIN, J. R. and GERSCH, I.: *Immunologic Reactions for Undulant Fever in Apparently Healthy and in Tuberculous Children*. J. Pediat. 12: 571, 1938.
- 107.—JULLIEN: Cit. por Piñero García.
- 108.—FICHERA, S.: *Sinergismo tra tuberculosi e infezione bruceana*. La Riforma Med. 45: 1535, 1929.
- 109.—SANCTIS MONALDI, J.: *Influence D'une infection aigue surajoutés sur la Bacillémie Tuberculeuse*. Compt. Rend. Secnc. 110: 378, 1932.
- 110.—PAGEL, W.: *On the endogenous orgin of Early pulmonary tuberculosis. The anatomic view of its clinical diagnosis*. Amn. J. Med. Sci. 189: 253, 1935.
- 111.—REICHEL, H. and GALLAVAN, M.: *Reactivation of a primary tuberculous complex as a source of tuberculous reinfection*. Arch. Path. 24: 201, 1937.
- 112.—BUDDINGH, G. and WOMACK, F.: *Observations on the infection of chick embryos with Bacterium tularense, Brucella and Pasteurella pestis*. J. Exper. Med. 74: 213, 1941.
- 113.—RUIZ CASTAÑEDA, M.: *Studies on the Pathogenesis of Brucellosis*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 64: 298, 1947.
- 114.—RUIZ CASTAÑEDA, M.: *Notas sobre problemas de Patogenesis de la Brucellosis*. Gacet. Med. México, 79: 7, 1949.
- 115.—CIVEIRA OTERMIN, F.: *Estudios sobre la fiebre de Malta. La fiebre de Malta como afección localizada y con preferente localización única*. Medicina, 17: 33, 1949.
- 116.—FORBUS, W. D.: *Reaction to injury*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1943.
- 117.—RICH, R. A.: *Significance of hypersensitivity in infections*. Physiol. Rev. 21: 70, 1941.

- 118.—MORALES OTERO, P. and GONZÁLES, L. M.: *Allergy in Brucella Infections*. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 40: 100, 1939.
- 119.—MORALES OTERO, P.: *Studies of Brucella Infection in Puerto Rico*. University of Puerto Rico, San Juan Puerto Rico 1948.
- 120.—PURRIEL, P., RISSO, R. y ESPANDIN, J.: *La alergia en la Brucelosis*. Acción Sindical, 7: 1, 1949.
- 121.—DARLEY, W. and GORDON, R. W.: *Brucella sensitization: a clinical evaluation*. Amn. Int. Med. 26: 528, 1947.
- 122.—SPINK, W. W.: *Pathogenesis of human Brucellosis with respect to prevention and treatment*. Amn. Int. Med. 29: 238, 1948.
- 123.—HUDDLESON: Cit. por Purriel y colaboradores.
- 124.—TRIVELLI REYES, J.: *La Brucelosis en el Hospital del Niño (1943-1947)*. Tesis de Bachillerato. Lima, Perú 1948.
- 125.—BEACH, B. A.: *The influence of Bovine serum on Brucella infection in guinea pigs*. J. Infect. Dis. 56: 38, 1935.
- 126.—LARSON, C. L.: *Inmunization of guinea pigs with a soluble antigen obtained from brucella abortus*. J. Immunol. 63: 471, 1949.
- 127.—HEILMAN, F. R.: *The effect of combined treatment with aureomycin and dihydrostreptomycin on Brucella infections in Mice*. Proc. Mayo Clin. 24: 133, 1949.
- 128.—BRAUDE, A. Y. and SPINK, W. W.: *The action of Aureomycin and other Chemotherapeutic Agents in Experimental Brucellosis*. J. Immunol. 65: 185, 1950.
- 129.—Univ. Puerto Rico: *Chemotherapy of Experimental Brucella abortus infection in the guinea pigs*. Bol. Ofic. San Pan. 29: 400, 1950.
- 130.—SURFACE F. M.: *Bovine Infections abortion, Epizootic among guinea pigs*. J. Infect. Dis. 11: 464, 1912.
- 131.—ZBRODOWKY, P., BRENN, H. et WOSKRESSENSKI, B.: *Etude Sur la Fevre ondulante en Azerbaidjan. Recherches speciales sur le groupe Brucela emllitensis-Abortus*. Amn. Inst. Pasteur, 45: 768, 1930.
- 132.—ROSSI, F. A.: *Brucelosis espontánea del cobayo (cavia cobaya) con lesiones oculares*. Rev. Med. Cien. Afin. Buenos Aires N° 12, 4: 862, 1941.
- 133.—SMITH and FAYBANS Centr. Bakt., 1 Abt., Orig., 10: 549, 1912. Cit. por Smith (136).
- 134.—FAYBAN, J. Med. Research. 26: 441, 1912. Cit. por Smith (136).
- 135.—MEYER, K. F., SHAW, E. B. and FLEISCHNER, E. C.: *The Pathogenicity of Brucela Melitensis and Brucela abortus for guinea pigs*. J. Infect. Dis. 31: 159, 1922.
- 136.—SMITH, T.: *The Relation of Bacillus Abortus from Bovine sources to Malta Fever*. J. Exp. Med. 43: 207, 1926.
- 137.—BUENO, P.: *Natureza Das lesoes organicas da Brucelose no animals e no homen*. Rev. Brasil. Med. N° 9, 1: 1944.
- 138.—HILLAERT, E. L., HUTCHINGS, L. M. and ANDREWS, F. N.: *Brucellosis in male guinea pigs*. Amn. J. Vet. Res. 11: 84, 1950.
- 139.—MANSO SOTO, A. E. y RÍSPOLI, J. A.: *Acción patógena experimental de las brucelas*. Misión de Estudios de Patología Regional Argentina, N° 75, 20: 19, 1949.
- 140.—MORALES OTERO, P., KOPPISCH, E. and GONZÁLES, L. M.: *Histology of the Cutaneous Reaction in Guinea pigs to Purified brucella Protein*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 42: 503, 1939.
- 141.—SMITH, T.: *A characteristic localization of Bacillus Abortus in the Bovine fetal Membranes*. J. Exp. Med. 29: 451, 1919.

- 142.—GOODPASTURE, E. W. and ANDERSON, B. A.: *The problem of infection as presented by Bacterial invasion of the chorio-allantoic membrane of chick embryos.* Amn. Jour. Path. 13: 149, 1937.
- 143.—DICKEY, J. W. and FORBUS, W. D.: *Chemotactic properties of Brucella suis. A study of Phagocytosis of Brucella in Vitro By normal, Nonimmune Human leucocytes.* Amn. Jour. Path. 21: 195, 1945.
- 144.—FELDMAN, G., BOLLMAN, J. and OLSON, C.: *Experimental Brucellosis in dogs.* J. Infect. Dis. 56: 321, 1935.
- 145.—KERBY, G., BROWN, I., MARGOLIS, G. and FORBUS, W.: *Bacteriological observations on Experimental Brucellosis in dogs and swine.* Amn. J. Path. 19: 1009, 1943.
- 146.—MARGOLIS, G. FORBUS, W., KERBY, G. and LIDE, T.: *Glomerulonephritis occurring in experimental Brucellosis in dogs.* Ann. J. Path. 23: 983, 1947.
- 147.—FELDMAN, W., MANN, F. and OLSON, C.: *The spontaneous occurrence of Brucella Agglutinins in dogs.* J. Infect. Dis. 56: 55, 1935.
- 148.—VERGE, J.: *Recherches sur les Brucelloses canines.* C. R. de la Soc. de Biol. 140: 239, 1946.
- 149.—NOLAN, A.: *A sporadic case of Brucellosis in the dog.* Cornell Vet. 30: 542, 1940.
- 150.—KARLSON, A. and CLAUSEN, L.: *Brucellosis in a dog.* Cornell Vet. 30: 542, 1940.