

ANALES de la FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

TOMO XVIII, N.º 2

LIMA, 4.º TRIMESTRE 1935.

La verruga peruana y la familia tifo-exantemática

POR EL PROFESOR DOCTOR
DANIEL MACKEHENIE

INTRODUCCION

Con el mismo propósito de esta recopilación han sido ya publicadas en la prensa médica las dos primeras partes del trabajo nuestro encaminado a indicar los argumentos que en apoyo de nuestra vieja tesis conseguimos. Originalmente redactadas para la "Revue Sudamericaine de Medicine et Chirurgie", natural era que, destinadas a lectores de habla francesa en quienes la dificultad de procurarse la extensa literatura nacional pertinente llega a grado sumo, se extractara someramente los trabajos recientes sobre el Mal de Carrión, entre los cuales se contaban algunos nuestros y de nuestros colaboradores. El temor de ser extensos limitó, como era de esperar, la exposición. La "Revue Sudamericaine" cesó de aparecer en diciembre de 1934 y en su último número alcanzó a albergar sólo el primer capítulo de la compilación, el referente al *aspecto clínico y las consideraciones etiológicas* que el asunto pedía. La segunda parte, *Reacciones comunes o similares*, fué acogida en la "Reforma Médica" de Lima. Esta publicación fragmentaria tuvo una ventaja: mayor tiempo para la revisión amplia, mayor acopio de datos y hacer conocer experiencias en curso. Pero el defecto consistió en que los argumentos expuestos en haz coherente, por el hecho mismo de la agrupación de razones de distinta importancia, que en conjunto darían fuerza convincente a nuestra idea, apareciendo fragmentariamente se prestan a objeciones y críticas contra las semejanzas de dudosa significación. Sobre todo cuando se escogen las más débiles.

Repetimos, a modo de preámbulo, lo ya referido, que servirá de Introducción a la tercera parte que hoy damos a luz, o sea los *Exantemas y su génesis*. Querriamos también advertir previamente que no aceptamos la responsabilidad, que algunos nos enrostran, de suponer igualdad entre afecciones dispartadas. Las semejanzas etiológicas, reaccionales, anatómicas y aun clínicas que apuntamos entre entidades nosológicas y únicamente con un deseo de integración, no nos permiten—lo confesamos ahora y antes, una y mil veces—sino obtener aproximaciones, homologías; quizás si, tórnese la acepción *únicamente a manera de sugestión hipotética*, suponer un tronco ancestral común.

Tal vez se nos dirá que la comparación es puramente académica, sin fin práctico. Acatando el juicio, no sabemos hasta dónde pueden llegar las consecuencias inmunológicas, higiénicas o terapéuticas que de dicha agrupación se obtengan.

Estamos facultados para intentar la síntesis. Veamos lo acontecido con los tifos. Y al azar tomemos obras, antiguas y modernas, de Patología; por ejemplo, el MANSON y el MAYER. Allí, entre el Tsutsugamushi y el Tifo clásico no se describen relaciones. Son enfermedades completamente separadas. Distancia igual entre el Exantemático y la Fiebre de las Montañas Rocallosas. Pues bien, muy recientemente y ya próximos al Exantemático se estudian los Tifos tropicales, los del Asia, de la Oceanía y del Africa, algunos de los cuales ni siquiera causan estupor; y colmo audaz, el Tifo de San Paulo, gracias a los meritísimos trabajos de AFRANIO DO AMARAL y JOSE LEMOS MONTEIRO —víctima de su devoción al estudio— resulta emparentado, sino idéntico, con la Fiebre de las Montañas Rocallosas. Podríamos señalar más similitudes. Avanzamos que la fórmula histológica del *Tifo botonoso, escaro-nodular o mediterráneo* reproduce el exantema de la Verruga peruana, cuando es mínima de tamaño o cuando su desarrollo se frustra, según más adelante explicaremos.

Convenimos plenamente en la necesidad de considerar, aislada y detalladamente, cada entidad, para darle el nombre propio o diagnóstico exacto. Este método taxonómico, congruente a la docencia, justo es integrarlo con el de la Patología Comparada. Sólo con ella se explican las sintomatologías confusas o divergentes, se obtiene la razón de las aberraciones de medida, tiempo y lugar; en pocas palabras, se utiliza la Patología General, con las intuiciones y deducciones que el observador pueda desplegar, como ya ha sucedido.

En 1930 indicamos que el parásito *Bartonella bacilliformis* habitaba el mesénquima; que allí ejercía su acción preponderante, siendo las alteraciones parenquimales consecuencia secundaria de este *habitat*. A manera de refuerzo de nuestras ideas citamos textualmente al Prof. PITTALUGA : "Ahora bien : hay un grupo de procesos morbosos de origen parasitario en el que el agente patógeno ejerce su acción primitivamente, y en ocasiones persistentemente, sobre el S. R. E. En grado diverso pertenecen a este grupo las *espiroquetosis* (en primer término la sífilis), las *tripanosomiasis* y las *leishmaniosis*. Por primero vez yo he demostrado, no hace mucho (1926), sistematizando una serie de investigaciones personales y de otros observadores, que la *leishmaniosis visceral* (comprendiendo en esta denominación el *Kala-Azar* infantil de la cuenca mediterránea y el *Kala-Azar indiano*) pueden considerarse como un caso típico de "impregnación parasitaria electiva del S. R. E." O, con expresión menos feliz que entonces empleábamos, de "bloqueo parasitario del S. R. E."

"En todos los órganos, aun en los casos llegados a muerte en fase caquéctica de extremada emaciación, salvo observaciones aisladas y dudosas, los parásitos del género *Leishmania* se encuentran localizados en el citoplasma de células reticulares o endoteliales o en macrófagos y monocitos o en elementos hemohistioblásticos, según el predominio de uno u otro tipo en el tejido sometido al examen con exclusión absoluta de las células constitutivas de los parénquimas glandulares".

"En suma : la Leishmaniosis visceral es un proceso parasitario primitivo de los elementos del S. R. E. Los síntomas de este proceso morbooso pueden, *grosso modo*, dividirse en dos grupos : los que dependen directamente de esta lesión parasitaria o impregnación del S. R. E., y los que indirectamente están relacionados con esa lesión y dependen de las alteraciones funcionales de los órganos y aparatos. No hay a mi entender una separación verdadera entre los unos y los otros. Estas indicaciones esquemáticas no tienen más eficacia que la didáctica, no corresponden a una realidad fisiopatológica. La anemia, por ejemplo, y sobre todo la característica leucopenia, pueden interpretarse bien como la consecuencia indirecta de una inhibición de la actividad de los órganos eritroleucopoyéticos o bien como una directa incapacidad neoformativa por parte del Sistema Retículo-endotelial, incapaz, por la impregnación parasitaria de desarrollar su actividad proliferativa en el sentido leucoblástico o eritroblástico. Se trata de momentos sucesivos de un mismo proceso".

Este resúmen, clarísimamente expuesto por el sabio investigador, coincide fielmente con nuestros conceptos. ¡Confiamos en que no se nos atribuirá la idea de *unificar* el Kala-Azar con la enfermedad de Carrión! Simplemente indicamos proceso análogo cuyas lesiones y síntomas son condicionados por la afinidad electiva desplegada por los causantes.

No necesitamos defender la experimentación en Medicina. Ya CLAUDIO BERNARD y tantísimos investigadores de fama han demostrado cuánto se obtiene con ella. Queremos sólo advertir que no reputamos igual la enfermedad del animal a la del hombre, desde que cada especie, raza y aun individuo reacciona a su manera. Empleamos las inoculaciones a los animales susceptibles con dos fines. Primero, (MAXCY, MOOSER, NAGAYO y colaboradores) en el sentido de *test reaccional o revelador*, para obtener, sea en la vaginal, el peritoneo o en la cámara anterior del ojo, las características alteraciones; y en segundo lugar para estudiar el granuloma, su inicio y estados evolutivos, refiriéndolos a su *norma* humana, a fin de colmar soluciones de continuidad que no se observan por ser difícil o imposible encontrarlas. Qué resultado obtuvimos con el método se referirá en estas páginas.

En cuanto a lo absurdo de nuestra tesis, respondemos que a la sagacidad de tantos investigadores que en la última década estudiaron las Bartonellas, en especial la *B. muris* no podían escapar las semejanzas que afirmamos. Justo es decir que KIKUTARO ISHIWARA y MARTIN MAYER hallaron parecido, el primero, entre la *Rickettsia orientalis* y la *Bartonella bacilliformis*, el segundo, entre la *B. muris* y la *Rickettsia prowazeki*; otros, como HENRIQUE DA ROCHA LIMA (1930) y E. LAUDA mostráronse irresolutos o reticentes, aunque las objeciones que creyeron existir es posible que, disipadas, se resuelvan a incluir ambos géneros, *Rickettsia* y *Bartonella*, en una familia. No pretendemos hoy agotar el estudio de las similitudes; quizás más tarde intentemos el de las metaplasias y con ellas, seguramente aumentaríamos el número y la calidad de los argumentos y hasta, imaginamos que, ciertos puntos oscuros de la etiología del mal autóctono, tienen su paradigma en lo que se conoce de la familia tifo-exantemática.

Si se confirmara el hallazgo de LILLIE, respecto de ser una *Rickettsia* — la *Psittaci* — el agente causal de la Psitacosis, por la localización prevalente y sintomatología que de ello se deduce, los Tifos podrían agruparse en tres categorías :

- a) los neurotifos,

- b) los hemotifos y
- c) los neumotifos; todos, además, exantemáticos.

Mas de 60 años han trascurrido desde que TASSET llamara *Tifo palúdico* al mal autóctono : Lo siguiente es su exégesis, con solo el cambio de un adjetivo por otro, *anémico* en lugar de *palúdico*.

CAPITULO I

CUADROS CLINICOS

La unidad etiológica de todas las formas de la Enfermedad de Carrión se consigue por el agente causal, la *Bartonella bacilliformis*, que siempre, con mayor o menor facilidad, es posible demostrar mediante técnicas apropiadas, hematológica, cultural, histológica o experimental. Utilizando estos medios convenientes hallamos que el antiguo concepto de *formas benignas o malignas*, según la fórmula hemática de regeneración—normoblástica o megaloblástica—es inexacta e insuficiente. Ni siempre la megaloblastosis indica malignidad invencible, ni siempre la anemia leve señala éxito favorable. Léanse las observaciones de MONGE en prueba de ello y se verá, cómo con anemia mínima o aun ausente, la muerte ha terminado un proceso carriónico cuando éste asentó en el sistema nervioso.

“Cada individuo—dice REBAGLIATTI—hace su Enfermedad de Carrión, como hace su brucellosis o su paludismo”. *A nuestro entender la sintomatología es condicionada por la fijación del germen en determinado territorio y el curso influido por factores constitucionales o hereditarios.* Una familia expuesta al contagio en determinado y único foco posible de infección presentó : un caso de verruga eruptiva de mediana intensidad, otro con muerte por *noma* y los padres de estos niños no sufrieron alteración ninguna en su salud por muchos meses después del contagio.

Tarea árdua la de referir las formas esenciales de este verdadero Proteo. Mal carriónico *benigno* o con anemia simple, *maligno* con

anemia perniciosiforme y *nervioso*, no comprenden la totalidad de enfermos. *Hay formas pulmonares*—comparables a las de los tifos—y nosotros creemos que para producir las basta la *Bartonella*, sin la cooperación de ningún organismo flogógeno.

En verdad, la intensidad de la anemia y de la fiebre ahogan las manifestaciones concomitantes, explicándose por la deshemoglobinización máxima el profundo marasmo; pero las extensas y gravísimas lesiones del estómago, con desaparición de glándulas, acompañándose de alteraciones de las células hepáticas, se suman a la incapacidad funcional de la médula ósea y posiblemente de los órganos endocrinos.

Ignoramos el por qué de la predilección de la *Bartonella* por el sistema hematopoyético en su más amplio sentido; por qué este sector del sistema retículo-endotelial goza de las apetencias del parásito.

Afirma PITTALUGA decididamente: "En cambio, el estudio de las anemias por *Bartonella* ha demostrado de modo incontrovertible que la resistencia natural frente a ciertas infecciones se halla exclusivamente condicionada por la integridad del bazo". Aunque más adelante, hablando del mismo órgano, uno de los sectores más importantes del sistema retículo-endotelial agrega: "Desde este punto de vista—el único que nos interesa en este estudio—la función granulopéxica y macrofágica, la actividad eritrofágica y eritrolítica, las capacidades bacteriolíticas y enzimáticas (anticorpo-génesis), la probable producción de una o varias hormonas (sobre todo de una hormona reguladora de la eritropoyesis) y el poder actual y potencial de formación leucopoyética, otorgan de suyo a este órgano una gerarquía muy superior—en la economía de los mamíferos—a lo que pudiera sospecharse. En la especie humana, sin embargo, el papel del bazo aparece, por una serie de observaciones clínicas bien comprobadas, menos definido y quizás menos decisivo".

"Contrariamente a lo que acontece con los demás órganos y aparatos, que en la especie humana parecen estrictamente ligados a determinadas funciones, las actividades del sector esplénico del sistema retículo-endotelial pueden ser sustituidas, en el hombre, por otros sectores y territorios del sistema con menor dificultad de lo que ocurre en algunos animales de experimentación. Las facultades vicariantes de la vasta red mesenquimatosa esparcida por el organismo y muy en particular la de los sectores hepático, linfoide y mielóide, suplen con relativa facilidad a la supresión del sector esplénico, en el cual parecen concentradas, en los mamíferos inferiores, funciones específicas en cierto modo irreversibles. Es po-

sible que esto dependa en gran parte de las proporciones entre la masa del sector esplénico (volumen y peso del bazo) y la masa de todos los demás territorios o sectores del sistema retículo-endotelial, respectivamente en el organismo humano y en el de los mamíferos inferiores”.

Este mismo concepto de las *funciones vicariantes* del mesénquima ya había sido expresado en nuestra publicación de 1930, “Mesénquima y Enfermedad de Carrión”, basándonos en la observación de focos mieloides—prevalentemente eritropoyéticos—en el bazo, en los ganglios linfáticos, el hígado, la atmósfera adiposa de las cápsulas suprarrenales, a los que añadimos posteriormente focos en la pía madre. En nuestra opinión, el mesénquima funciona *como un todo* supliendo deficiencias; y la incapacidad funcional de la médula ósea, lesionada gravemente por el parásito, es reemplazada, decíamos y decimos, por la *tendencia prospectiva* de los territorios u órganos que embrionariamente fueron eritropoyéticos. Las formaciones extramedulares las explicamos por el retoñar de esta función atávica. Además, oponiéndose a dicha suplencia que tendría caracteres de imprescindible, hemos de remarcar de modo especialísimo, las reacciones individuales que la constitución del sujeto predetermina. Esto ha sido bien estudiado en las enfermedades experimentales. “Prácticamente no hay inmunidad natural del cuy hacia el tifo, porque 3.5% solamente no reacciona al virus de pasaje y en las experiencias de WOLBACH, TODD y PALFREY (1922) el 7.5% resiste al virus humano”. ANIGSTEIN, de quien tomamos estas cifras, llama la atención a cierta suplencia de territorios que podría establecerse en el Tifo tropical experimental, según el sexo. Así, la periorquitis—origen del fenómeno de MOOSER—sería reemplazada por los nódulos cerebrales en las cobayas hembras. Cosa análoga sucede en la verruga experimental, como ha sido demostrado por NOGUCHI, MAYER, ROCHA-LIMA, nosotros, etc.

ANDERSON y GOLBERGER hablan de la frecuencia con que individuos pertenecientes a distintas especies no se infectan experimentalmente y aconsejan tener en cuenta este dato para no suponer inmunidad específica del animal y apelar, siempre, a inoculaciones en serie. De la resistencia individual hemos tratado al relatar varias de nuestras experiencias; una misma raza de gallinas, según los individuos, desarrollará o no verrugas, de tamaño variable si se presentan, y hasta generalización, al emplear una misma cepa humana virulenta.

Resumiendo la sintomatología el Prof. REBAGLIATTI dice: "Podemos alargar esta rápida síntesis de cuadros clínicos incluyendo casos en que aparecen *extensiones del proceso infeccioso* tales como, serositis (articulares, meníngeas, pleurales, vaginales del escroto, etc.), determinaciones nerviosas y sensoriales, alteraciones hemáticas, cardio-vasculares, glandulares secretorias y excretorias, hormonícas, viscerales, del aparato locomotor, de los tegumentos, etc. Tales extensiones del proceso, llamadas impropiaemente *complicaciones* pueden presentarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, coetánea o sucesivamente, conjunta o fragmentariamente, agregándose a cualquiera de los síndromes verrucosos descritos".

En cuanto al Tifo, nadie en el día reputará invariable o fija la descripción clásica que los antiguos autores hicieron del mal. Bastará anotar que en la muy reciente epidemia de Exantemático en Chile el Prof. E. SUAREZ de Santiago ha encontrado muchos enfermos—centenares asevera—que padecieron *fiebres de carácter indeterminado, a menudo de aspecto gripal o catarral, sin exantema*, y que gracias al control de la aglutinación al *Proteus*, rigurosamente practicada, cuando la clínica era incapaz de dilucidar su verdadera naturaleza, el auxilio del Laboratorio demostró tratarse de Tifo.

Para establecer una oposición apropiada tomemos, sin embargo, de la multiciplicidad de síntomas a que se ha aludido, los casos que más genuinamente representen la familia exantemática, de un lado el Tifo europeo clásico o epidémico, y de otro la forma grave, perniciosiforme del Mal de Carrión. En el primero síntomas nerviosos variadísimos, agregados al estupor y debidos a las alteraciones que el sistema nervioso sufre con la acción del virus específico, y de los que se podrá tener idea consultando la obra de HIRSCHBERG en que se detallan las mil complicaciones de la dolencia; y los fenómenos de anemia perniciosa en el período pre-eruptivo de la Verruga. Parece pues, y así es en efecto, que en la gran mayoría de enfermos, clínicamente no existe analogía imaginable. Concedida no obstante, la extrema discrepancia aparente, señalemos que durante la Guerra europea, BRUNO WOLFF describió casos de *Tifo mayor* auténtico con fuerte hipoglobulia y con valor globular superior a la unidad o sea, en sustancia, *anemia perniciosiforme*. Y de otro lado hay, indudablemente, enfermos de Verruga peruana que al inicio del mal presentan estados estuportosos, sin que las alteraciones propias, hemáticas, signifiquen anemia.

Agreguemos que no todos los miembros de la familia tifo-exantemática dan estupor; por ejemplo, el Tsutsugamushi, el Tifo botonoso y la enfermedad de Brill y el *tifo menor*, a veces. Y que en los primeros enfermos estudiados por ANDERSON, de Fiebre de las Montañas Rocallosas la anemia llegó a 2,500,000 hematíes con 50% de hemoglobina, lo que hace sospechar que ella se acercaba al tipo pernicioso.

Se hallará en los escritos de C. MONGE y J. B. LASTRES pacientes con meningitis, hemorragia cerebral, hemiplegia, paraplegia, parálisis del nervio circunflejo, del oculo-motor externo, neuritis del fémoro-cutáneo, del ciático, del trigémino y además, *somnolencia profunda*, temblor intencional, etc., que corresponden precisamente a casos señalados por el neurólogo de Moscú en el Tifo exantemático. Ciertamente los fenómenos nerviosos de la Enfermedad carriónica son contigentes y escasos, no casi obligatorios como en el Tifo mayor. Esta extensión—preferiríamos llamarla localización—del causante en el sistema nervioso, se observa a veces como enfermedad autónoma, no anemizante de facies nerviosa, con exantema retardadísimo, en la Verruga. Por eso CAMPODONICO, al tratar del diagnóstico, alude a la posible confusión con entidades tíficas.

INCUBACION, LATENCIA, INAPARIENCIA

Varía extraordinariamente el tiempo que transcurre desde la inoculación del virus verrucoso hasta los prodromos. Estos mismos, a menudo, son vagos e imprecisos; difícil es evaluar el número de días, semanas o meses que dura el período silencioso. Si de ordinario se le estima en tres o cuatro semanas, citaremos el caso comprobado por nosotros de una enferma que al cabo de un año de haber abandonado la zona verrucosa presentó un brote discreto con fiebre y anemia moderadas. Aun suponiendo que la paciente se hubiera infectado en los últimos días de su permanencia en el sitio peligroso y deduciendo la duración de los síntomas prodrómicos—tres meses—queda un tiempo tan considerable que escapaba a toda previsión diagnóstica. Otras veces las manifestaciones iniciales, fiebre, anemia, mialgias, edemas, son tan leves que sólo la erupción pone la etiqueta nosográfica. Y aun más, en esta atenuación reaccional del organismo se llega a las *infecciones inaparentes* con el sentido indicado por CH. NICOLLE.

Un ingeniero de 26 años, A. E. I., residente por varios meses en una región verrucosa, no experimentó la menor molestia en aquella época, ni en los meses que siguieron, hasta el día. Nos consultó, burlonamente, acerca de unas pocas excrecencias en el dorso de una mano. Clínicamente semejaban verrugas vulgares—de las llamadas *ticti* por los indígenas—es decir, formaciones fibroepiteliales, absolutamente diferentes del exantema carriónico. No pudimos hacer el examen histológico; pero con gran sorpresa, después de búsquedas prolongadas, se vieron *Bartonellas* en algunos glóbulos rojos. El cultivo de la sangre dió resultado positivo y esta misma produjo granuloma en la dermis del cuy. Seguramente, de no atender a la procedencia del sujeto, por la observación pura de las verrugas, habría quedado inadvertida la bartonellemia que transcurría callada, sin el menor signo de anemia ni de ningún otro trastorno. Importancia mayor aun para la teoría tiene la historia de un enfermo, ingresado por afección gripal al servicio del Dr. Manrique (Hospital "2 de Mayo") y que por haber residido dos años en Callahuanca (quebrada de Santa Eulalia) se le hizo el hemocultivo rutinario obteniéndose resultado positivo. Debemos este dato y otros de gran significación a la gentileza del Dr. Miguel Delgado, quien se propone publicar los datos concernientes.

Precisamente estos *inaparentes* de NICOLLE o *Ceros* (*Nuller*) de KOLLE, constituyen el más peligroso reservorio humano de virus, complicando las medidas profilácticas.

Confirmando las ideas de PEDRO WEISS y de DAMASO ANTUNEZ que observaron y describieron verrugas crónicas, en el curso de nuestras investigaciones demostramos el muy largo lapso de tiempo en que la *B. bacilliformis* vive en la sangre. Enfermo que dió abundante cultivo en dos ocasiones con un año de intervalo. Otro individuo con sintomatología nerviosa central, *sin erupción*, permitió a los cinco meses de desaparecida aquella, sembró fértil en sangre. El ingeniero O. D. dieciseis meses antes de la erupción tuvo *Bartonellas* en la sangre, con hipoglobulia de 3.200,000 hematíes y en la cara dorsal del antebrazo izquierdo poseía una zona edematosa cuando le vimos; de modo que el período de latencia debe disminuirse en este caso, en un mes prudencialmente.

CURSO

Si fuera lícito reducir a fórmulas la sucesión de fenómenos morbosos terminados por la curación absoluta que equivale a cómo

el organismo adquiere la inmunidad, el esquema siguiente conven-
dría a la mayoría de enfermos :

INCUBACIÓN—ANEMIA—EXANTEMA—INMUNIDAD

Naturalmente con las restricciones que todo esquema exige, admitiendo, que el fenómeno anemizante febril es seguido, *muchas veces*, por un tiempo silencioso de latencia; que hay uno o varios brotes, y, sobre todo, que hay modalidades infinitas en la duración de los períodos y la intensidad de los síntomas. Así, en un caso (M. V.), la hipoglobulia de 650,000 hematíes, todos parasitados, la temperatura constante superior a 39°5 durante días, terminó por una remisión apirética de semanas, con rápida regeneración hemática y al fin, la erupción de este *mons parturiens* se redujo a dos verrugas pequeñas, pálidas, fugaces, una en el pabellón de la oreja y otra en la piel del arco superciliar.

Pero hay casos crónicos en que la inmunidad no se alcanza sino después de años de lucha. Sobre ellos llamó la atención PEDRO WEISS describiéndolos como de *labil infección*. Recordemos la observación de una mujer de 40 años que, tras síntomas generales de mediana intensidad, ofreció una fuerte erupción polimorfa (miliar, nodular y mular) y entre estos elementos, una excrescencia angioblástica, aplanada, en la rodilla izquierda y cuyas dimensiones correspondían a las de un *vol-au-vent*. Después de un tiempo largo de bienestar y de curación aparente, a los once meses del primer exantema, la mujer recayó en anemia febril intensa y al año del primero se observó el segundo exantema de nódulos pequeños. El cultivo de la sangre fué fértil en la primera defervescencia, como en la del fin del nuevo brote. A los nueve meses del episodio, tercera fase febril y luego erupción discreta y diminuta. El esquema que corresponde a éste y a los similares casos :

INCUBACION—ANEMIA PRIMERA—EXANTEMA PRIMERO—LATENCIA—
ANEMIA SEGUNDA—EXANTEMA SEGUNDO—LATENCIA—
ANEMIA TERCERA—EXANTEMA TERCERO...—INMUNIDAD (?)

Advirtamos que la paciente estuvo lejos de toda posibilidad de nuevo contagio, pues habitaba Lima sin que en el curso de todo su mal, por consiguiente, influyera una superinfección.

El caso del ingeniero O. D. y otros, que por abreviar omitimos, nos enseñan cuan larga es la fase de latencia, conservando la *B. bacilliformis* virulencia plena, por lo menos para los animales susceptibles.

Consideremos ahora la tercera categoría de seres en los que no se revela la dolencia por indicio alguno clínico, ni subjetivo de la salud: los inaparentes. Los *Ceros* o *inaparentes*, cuyo estudio recién principia, reclaman mayor atención por las medidas profilácticas que de su comprobación se deducirán. Ciertamente es que el ejemplo del ingeniero A. E. I. no está exento de reparos. Las verrugas de la mano, se dirá, señalaban la naturaleza de la infección. Mas, afección, en el sentido propio de la palabra, no hubo en los dos años que lo observamos y aún el brote no era comparable al que estamos acostumbrados a ver en las varias formas eruptivas. Para ellos el esquema sería simple:

SALUD—INAPARIENCIA—SALUD

y suprimiendo la inapariencia, cuyo conocimiento se adquiere por medios especiales de Laboratorio, quedaría:

SALUD

Hay o puede haber, entre latencia e inapariencia, matices y podemos, con cierto grado de posibilidad, suponer que el portador de la infección haya sufrido febrícula insignificante, inadvertida, o que existan brotes discretísimos, o que éstos no se produzcan. *Verruga sin verrugas*. En síntesis, *tendencia acentuada en algunos individuos, Ceros, hacia la simbiosis perfecta*.

Finalmente la sintomatología nerviosa que complica o se ingerta en el curso ordinario del mal, o que por sí solo parece constituirlo, forma la última clase que revisamos. Habitualmente los accidentes nerviosos representan una complicación o extensión; mas, ocurre también que sin trastorno de la función hematopoyética, la afinidad electiva recae en el neuroeje, como si el mesénquina de los centros captara la totalidad o la mayoría de los agentes causales. En tal eventualidad el esquema congruente será:

INCUBACION—SINTOMAS NERVIOSOS—LATENCIA—EXANTEMA.

Fenómenos, por lo demás, vistos en un enfermo del Prof. MONGE; la erupción tuvo lugar a los cinco meses de los trastornos atáxicos y febriles, después de un tiempo de apirexia.

El Prof. Ch. NICOLLE insiste mucho, en varias publicaciones, sobre el tema de los inaparentes, latentes, relapsos y anómalos del Tifo exantemático en las varias especies susceptibles. Conceptos muy dignos de ser tomados en cuenta en los estudios inmunológicos, pues en ocasiones el pasaje del virus, que parecía carente de virulencia en determinado animal, recobra al ser llevado a otro su actividad patógena y los latentes pueden originar errores gravísimos debido a que el germen disimulado no significa inmunidad sino para el individuo que lo alberga, mas no para un nuevo huésped. En resumen hay *verruca sin verrugas y Tifo sin tifo y Verruca con estupor y Tifo con anemia*.

¿Y nos faculta lo que sabemos de la inmunidad alcanzada en el Tifo clásico a establecer un paralelo con la Enfermedad de Carrion? ¿O hay entre ambas antinomia irreductible?

Se ha afirmado—según las nociones consagradas—que, después de un ataque de exantemático, el organismo, queda inmune a nuevas agresiones y que hay proporcionalidad entre la gravedad del ataque y la inmunidad adquirida. Con mejor conocimiento del mal, sobre todo valiéndose de los métodos de aglutinación al Proteus y de la enfermedad experimental, tales asertos han perdido gran parte de su fuerza. *Inapariencia, latencia y recaída* se leen en NICOLLE, OTTO, SUAREZ y modernos autores. Sin extremar las similitudes en este tema particular, puesto que también conviene a otras infecciones y, por tanto su carácter ni es *exclusivo ni específico*, hay plan de inmunización semejante en ambos grupos; bien que, confesemos que las distinciones marcadas en cuanto a la marcha de la enfermedad, se refieren a la incubación—larga, a menudo muy larga—en la verruca; a lo precoz del exantema en todos los Tifos y a que por regla general en éstos se llega al estado de salud con un solo episodio agudo, bien que, conviene notar que en la *Quintana rickettsiosis* aceptada, las erupciones son espaciadas, con intervalos de aparente salud.

ETIOLOGIA

Desde hace más de medio siglo los médicos peruanos reconocieron que, la *anemia febril* y los *botones verrucosos* representaban dos períodos de la misma enfermedad y que si la Fiebre de la Oroya podía imponerse como entidad distinta, a quienes no observaban sino casos fatales, era posible sin embargo comprobar, en los pocos sobrevivientes, el exantema característico, semejante en todo al que se presentaba en las formas benignas. Los mismos médicos supieron también que entre las modalidades extremas existía toda una serie de intermediarias y concluyeron, más recientemente, que el cuadro hemático no bastaba para clasificar con precisión tales formas; desde que la megaloblastosis, que se pretendió pertenecía a la forma grave o letal y la eritroblastosis a la verruga simple, servían de indicios seguros. Así, vemos sujetos que, en la primera fase de la enfermedad, presentan notable número de megaloblastos, fuerte hipoglobulia, parasitismo intenso de los hematíes, valor globular superior a la unidad, astenia profunda. Pues bien, quienes hubieran observado a estos pacientes en la segunda fase, por el brote franco y profuso, la regeneración sanguínea rápida y la curación a breve plazo, habrían estimado que correspondían a casos de Verrega simple o benigna.

La cuestión de la *unidad o de la dualidad del mal* fué resuelta netamente por la heroica experiencia de DANIEL A. CARRION. Sabidísimo es que se inoculó premeditadamente con producto verrucoso (segunda fase), provocándose una anemia perniciosiforme mortal (primera fase). No ha mucho, OVIDIO GARCIA ROSELL padeció de verrugas (segunda fase), por haberse inoculado accidentalmente con sangre de un carriónico grave (primera fase). Estos dos hechos de observación, en que se comprueban efectos inversos, cíclicos, prueban de manera concluyente *in anima nobile, que anemia y verruga van incluidas en el mismo ciclo nosológico*. Las antiguas objeciones de STRONG al respecto no tienen mayor valor. Su concepción, admitiendo dos entidades distintas carece de fundamento. El autor americano creía que la Fiebre de la Oroya se debía a la *Bartonella bacilliformis* y la Verruga peruana a un agente desconocido. Introdujo, por consiguiente, un *neodualismo* al que, en razón de la competencia del investigador, se adhirieron gran número de sabios, tanto en la América septentrional, como en Europa.

Ya desde 1922, demostramos con T. BATTISTINI, la presencia de Bartonellas en los granulomas cutáneos (miliares, nodulares y mulares). En estos últimos años, con nuestros colaborado-

res DANIEL CORONADO y J. JIMÉNEZ FRANCO, cultivamos la *Bartonella bacilliformis* a partir del verrucoma y después de tres pasajes en el medio habitual de agar-sangre, los gérmenes, así conseguidos, produjeron en un animal receptivo, gallinas Leghorn, granulomas angioblásticos característicos. Previamente NOGUCHI había obtenido resultados semejantes en monos con cultivos de segundo pasaje por su medio nutritivo y MARQUEZ DE CUNHA y MUÑIZ produjeron en monos (*Pseudocebus*) verrugas, empleando virus enviado por dicho investigador Japonés de Estados Unidos al Brasil.

A nuestro entender, la opinión de LWOFF también es infundada. Admite este investigador la coexistencia —obligada la llamaríamos— de dos especies patógenas en la *Enfermedad de Carrion*: *Eperytroozoon Noguchi* y *B. bacilliformis*. Apoya su juicio el autor sobre lo que cree ver en las planchas del trabajo de NOGUCHI en donde divisa microorganismos semejantes a los descritos por V. SCHILLING y que designara como *Eperytroozoon cocoides* acompañante de la *Bartonella muris* en sus infecciones. Pero el dualismo de LWOFF difiere del de STRONG, en el sentido de que ahora la *Bartonella* engendraría las verrugas y el *Eperytroozoon* la anemia grave.

El lamentado Prof. RAMÓN RIBEYRO de Lima y H. GALLIARD de París, discutiendo la opinión del sabio protozoologista del Instituto Pasteur, expusieron las razones que hacen inadmisibile la hipótesis.

Experimentalmente nosotros (D. M. y J. JIMÉNEZ FRANCO) con una *Bartonella*, aun innominada, conseguida del latex de la *Jatropha basiacantha* pudimos producir verrugas, como hemos descrito anteriormente. Nos servimos de cultivos que habían pasado algunas veces por agar-sangre y en los que no se divisaba sino un germen uniforme; mas, admitiendo que allí existiera un *Eperytroozoon*, que no fué reconocido, el hecho significaría entonces que, en la naturaleza, un nexo normal o patológico liga las dos formas; que se trataría o de estados evolutivos de un mismo parásito o de formas aberrantes involutivas. Idea que parece aceptable a MARTIN MAYER cuando trata del *Eperytroozoon cocoides* y su compañera la *Bartonella muris*.

En suma, todos los argumentos sean clínicos, anatómicos, geográficos o los que se deducen de experiencias realizadas con cultivos, abogan en favor de la unidad etiológica.

En lo que concierne a los Tifos, universalmente se aceptaba hasta hace muy poco que sus agentes causales específicos eran las Rickettsias. Tal se deducía de los trabajos de numerosos investiga-

dores : RICKETTS, WILDER, ROCHA LIMA, KUCZYNSKI, JAFFÉ, WOLLBACH, PALFREY, TODD, YSHIWARA, KAWAMURA, NAGAYO, MOOSER, ZINSSER, RUIZ, CASTAÑEDA, LEMOS MONTEIRO, DO AMARAL, CONOR, ANIGSTEIN, FLETCHER, y tantos otros más.

Atendiendo a razones, más patológicas que morfológicas, se han distinguido especies y variedades, que en la monografía de AFRANIO DO AMARAL y JOSÉ LEMOS MONTEIRO, alcanzan a la cifra de 10 para las primeras y 4 para las segundas. A las que hay que agregar la *Rickettsia conorii* del Tifo botonoso, la *Rickettsia* observada en el Laboratorio de WEIGL que ocasionó un pequeño foco epidémico entre el personal y, tal vez, la *Rickettsia psitacci* de LILIE de la *Psitacosis*.

Teniendo en cuenta que los sueros de pacientes de algunas rickettsiosis poseen mayor poder aglutinante hacia particulares cepas de *Proteus* (OX19, OX2, OXK, OXL) se plantea en el día el problema, todavía no resuelto de las relaciones que pudieran existir entre las *Rickettsias* y sus respectivos *Proteus*. La hipótesis de MOOSER admite la existencia de antígeno, en la *Rickettsia prowazeki*, semejante en su constitución al *Proteus* X19. VARELA piensa que el factor común se incluye en la parte proteica y no en el polisacárido, de estructura análoga sino idéntica.

Desarrollando una sugerencia de WILLIAM FLETCHER, sobre la evolución de los agentes de los Tifos desde el estado saprofitico hasta alcanzar el estrictamente parasitario, el profesor CH. NICOLLE admitió la opinión de que los vulgares *Proteus*, transformados por el ambiente o el vector, llegan a la forma *Rickettsia*, parásita y continuando su adaptación más rigurosa pasan al *Virus invisible*. Es decir, que los distintos estados, que originó una fuente común, son : *Proteus*, *Rickettsia* y *Virus invisible*; este último verdadero y único agente causal de la enfermedad.

Muy recientemente en el Instituto Bacteriológico de Santiago de Chile el Dr. EUGENIO SUÁREZ en colaboración con R. PALACIOS, F. CHÁVEZ y O. AVENDAÑO han observado que centrifugando a gran velocidad, exudado peritoneal de cuyes infectados experimentalmente con *Rickettsias*, el líquido sobrenadante era mucho más virulento que el depósito en que se reunían la totalidad de gérmenes. Estos resultados desconcertantes, que contradicen antiguas experiencias, exigen comprobación. Sin pronunciarnos en pro ni en contra haremos valer que, renovando las primeras observaciones algo desdeñadas de RICKETTS y WILDER, KUCZYNSKI, GAVIÑO y Gi-

RARD, encontramos con A. GILES en porcentaje fuerte de casos de Tifo exantemático la *Rickettsia prowazeki*, en verdad en número corto, durante el período febril y aun algunos días después. De manera que la virulencia tanto se explicaría por el agente figurado, como por el virus invisible. Igualmente recordemos que en las lesiones generadas por la *Rickettsia prowazeki* —reacción adventicial cutánea y nódulos cerebrales— del hombre en la enfermedad espontánea y de los animales de Laboratorio susceptibles en la experimental, se ve, según CELEN, ROCHA LIMA, KUCZYNSKI, JAFFÉ, FRAENKEL, WOLLBACH, PALFREY, TODD, FLETCHER, ANIGSTEIN, etc., en su aspecto típico y en porcentaje que aumenta con una mejor técnica al *corpus delicti*. La cuestión del invisible del Tifo exantemático irá conectada, según nos manifestó el doctor E. SUÁREZ, probablemente con estado semejante para la Enfermedad de Carrión. El distinguido bacteriologista, expresándonos sus dudas sobre la poca infecciosidad de los cultivos de *Bacilliformis*, que a menudo no despiertan reacción, nos decía que quizás en la *Verruga peruana* hubiera un *Virus invisible* que acompañaría a la *Bartonella*. Replicaríamos a esto que siempre, observando con atención, se ve en su forma conocida de elemento binucleado, halterioide, navicular o diplococoide diminuto, Gram negativo, idéntico al de la sangre y de los cultivos, al microorganismo que se piensa sea causa de la enfermedad; y desdeñando, claro está, todo lo sospechoso, pigmento, gránulos metacromáticos de las células cebadas, esférulas de oxicromatina, residuo de digestiones intracelulares, etc., imágenes que ciertamente son a veces muy inquietantes.

Con todo, admitiendo la opinión de los sabios mencionados, lógico sería inferir, nos parece, que el tránsito del germen figurado al virus invisible se efectúa en un mismo organismo parasitado. Y entonces, aun cuando las *Rickettsias* o las *Bartonellas* fueran estados *apatógenos*, sus ulteriores transformaciones inmediatas en tiempo y lugar, sí originarían dolencias.

MORFOLOGIA DE LOS AGENTES CAUSALES

Natural será sospechar que, defensores de una tesis sostenida con firmeza desde hace algunos años, carezca nuestro espíritu de la imparcialidad exigible y que, al anotar parecidos, falseemos los hechos consciente o inconscientemente. Recurrimos, a fin de apartarnos del debate, a las opiniones de especialistas autorizados, aun a las de aquellos que se muestran más reacios a nuestras ideas. De ahí, las citas textuales *in extenso* que con profusión empleamos.

Nos permitimos sí subrayar en los textos aquellas frases que merezcan especial consideración; y también un breve comentario sobre los puntos ya esclarecidos— en parte por nosotros y en la mayoría por otros investigadores— que colmen la separación que el cotejo aislado de las citas pareciera establecer.

ENRIQUE DA ROCHA LIMA describe las *Rickettsias* del modo siguiente: "Se designa con este nombre un grupo particular de microorganismos que tienen el aspecto de bacterias diminutas y cuyas propiedades morfológicas corresponden al tipo *Rickettsia prowazeki*. Son parásitos o simbioses, particularmente de los artrópodos, y no pueden cultivarse en los medios bacteriológicos usuales. En su forma característica parecen las *Rickettsias* formaciones en palanqueta (*hätfelformige Gebilde*) y constan de dos corpúsculos polares, cocciformes, unidos por una porción clara. Pueden, sin embargo, aparecer descompuestas en estos corpúsculos polares, semejan cocos, redondos o alargados que se considerarían como las formas elementales de las *Rickettsias*. Inversamente, las diploformas en vez de ser estranguladas muestran contornos sólidos, rectos, y semejan bacterias como bastoncillos o navículas fusiformes —toneletes (*Toennchen*)— de coloración polar a menudo. También las *Rickettsias* se ordenan en cadenas, cortas o largas, que por su estructura imprecisa simulan filamentos.

Las *Rickettsias* se coloran menos fácil y más tenuemente con los colorantes bacterianos simples: con el Giemsa adquieren tono más rojizo que la mayoría de las bacterias. No se prevé qué significado tiene esta desviación para la sistemática —si en ello se puede pensar. Carecen las *Rickettsias* de movimiento propio, no esporulan, no toman el Gram, no son ácido resistentes, no son cultivables o sólo por excepción en medios especiales. Se multiplican por división trasversal, verosímilmente por estrangulación de la parte media".

"Algunas *Rickettsias*, entre ellas la *R. prowazeki*, la *R. (Derma-centroxenus) rikettsi*, la *R. ruminantium*, hacen vida intracelular, exclusiva o prevalentemente y se reúnen, muchas veces, en acúmulos yuxtannucleares que recuerdan las inclusiones de los *Clamydozoa* de VON PROWAZEK".

"Si ha de colocarse, como cosa más simple y práctica los clamydozoarios, los estrongiloplasmas y también los espiroquetas, en grupos especiales de bacterias o si todos, o parte de ellos, constituyen intermediarios entre bacterias y protozoarios — quizás conformándose a los hechos — dados los conocimientos actuales no puede responderse con seguridad".

“En el sentido más amplio, el grupo *Rickettsia* incluye microorganismos que con los medios bacteriológicos, especialmente de cultura, no se reunirían con los cocos o las bacterias; pero, siendo las fronteras tan dilatadas, comprenderían igualmente parásitos y formas de los artrópodos, lo que causaría notable confusión. Por eso conviene conservar la denominación *Rickettsia*, en sentido estricto, para aquellas que morfológica o biológicamente se aproximen a la *Rickettsia prowazeki*; mientras que otras, que por cualquiera razón difirieran de las típicas, recibirían el nombre colectivo de *Rickettsioides*, por ejemplo, *Rickettsioides nipponicus*. Ambos géneros, por conveniencia, *Rickettsia* y *Rickettsioides*, formarán la gran familia *Rickettsidae*, que contendrá las *Rickettsias* de los distintos autores y verosímilmente las *R.* de los artrópodos”.

“En verdad, para la denominación de *Rickettsia*, en sentido estricto, ha de exigirse concordancia con la especie, tipo del género, la *R. prowazeki*, aun cuando no lo sea tanto el tamaño, la forma y coloración, la no cultivabilidad en medios nutritivos ordinarios, ni la relación cierta hacia las células huéspedes. *Bastarla, simplificando, considerar como solo criterio la semejanza con la R. prowazeki*. A este grupo corresponden las *R. prowazeki*, *R. pediculi*, *R. quintana*, *R. melophagi*, *R. rocha-limæ*, *R. (Dermacentroxenus) rickettsi* y *R. ruminantium*. Por tales consideraciones, el criterio imaginado por WOLLBACH y CAUDRY en su definición de *Rickettsia*, sobre el desarrollo intracelular, nos parece innecesario, pues entonces la *R. Quintana* — típica sin duda alguna — sería excluida del grupo. Sostenemos, por el contrario, que la relación espacial de los microorganismos hacia las células huéspedes (adhesión, superposición o penetración) es equivalente. La situación intra o extracelular constituye característica constante de las legítimas *Rickettsias*”.

“El criterio de patogenicidad, agregado por WOLLBACH para limitarlas, no responde a necesidades teóricas o prácticas. De seguirlo, excluiríamos la *R. pediculi*, la *R. rocha-limæ* y la *R. melophagi*, lo que nos parece inconveniente”.

Estableciendo un parangón inmediato entre las *Rickettsias* y las *Bartonellas*, leamos lo que dice el mismo sabio observador en la misma obra: “Se designa como *Bartonellas* microorganismos diminutos, delicados, que han sido hallados en determinadas circunstancias dentro de los hematíes de distintas especies y que morfológicamente corresponden a la *Bartonella bacilliformis*, causante de la Enfermedad de Carrión o Verruga peruana (BARTON 1905). La segunda especie del género fué considerada en 1921 por M. MAYER como el agente de la anemia de las ratas. Es la *Bartonella muris*. Las *Bar-*

tonellas poseen forma alargada. Con el Giemsa se tiñen en rubí oscuro o en rojo vinoso a menudo se disponen en cadenas, puntos, formaciones lineares (*strckförmige*) de 0.3 a 2 micra por 0.2 a 0.5 micrón y observadas cuidadosamente parecen bastoncillos con coloración polar o elementos estrangulados, reunidos en parejas o palanquetas redondos u ovals y también corpúsculos esféricos pequeños".

"Además de las especies ya citadas se han descrito hasta ahora (1930) las siguientes :

Bartonella rocha-limæ de FARIA y PINTO (1926), parásito del *Hemiderma brevicauda* Wied, 1-1.5 x 0.1-0.15 micrón. Bacilar, redondeada, con extremos fuertemente teñidos.

Bartonella ranarum de CUNHA Y MUNÍZ (1926), parásito del *Leptodactylus ocelatus*, 0.2-0.3 x 0.7-2 micrón. Bastoncillos de coloración polar.

Bartonella opossum de REGENDANZ y KIKUT (1928), parásito del *Metachirus opossum* y del *Didelphys didelphi*, 0.1-0.2 micrón. Mas en cocos grandes y diplococos que en bastoncillos o palanquetas. Se las vé después de la esplenectomía.

Bartonella canis de KIKUT (1928), parásito del perro. Bastoncillos de 1-2 x 0.2 micrón Formas en arco de violín de 1-3.5 x 0.5-1 micrón y cocos de 0.2 micrón Se observan después de la esplenectomía que produce anemia grave. Influidos por el Salvarsán.

Bartonella muris musculi var. *albinæ* de V. SCHILLING (1929) parásito de los ratones blancos esplenectomizados. Morfológicamente comparable a la *B. canis*.

Bartonella nicolle de V. YAKIMOV (1928). De 0.7-1.7 x 0.1-0.2 micrón Bacilar o puntiforme. En el interior de inclusiones globulares u oviformes de la sangre del sollo.

Bartonella pseudoceb de PESSOA y PRADO (1927), parásito del *pseudocebus apella*. Imprecisamente descrita; tanto dentro como fuera de los eritrocitos".

"En lo concerniente al tamaño, la forma y la coloración exhiben las *Bartonellas* sorprendente semejanza con las *Rickettsias*; pero la situación de aquella, dentro de los eritrocitos, las acerca aun más a las *Grahamellas*, que poseen igual conformación, salvo mayor tamaño y menor finura. Si de esta conformidad, bastante lata, ha de concluirse mayores vínculos con las *Grahamellas* queda aun por determinar. Mas la acepción de parentesco, basándose en semejanzas

morfológicas, entre microorganismos bacterianos, en el mejor de los casos sería sólo una suposición y de ninguna manera ha de considerarse hecho verdadero”.

Interrumpiendo la lectura digamos que, no sólo la morfología sino también el *habitat*, las reacciones, espontáneas o provocadas acercan las *Bartonellas* a las *Rickettsias* según se verá más adelante.

“Aun en microorganismos mucho más grandes y ricos en detalles morfológicos la semejanza externa puede engañar. Así, y por investigadores experimentados, se han confundido hongos con protozoarios”.

“Caería en desuso el nombre *Bartonella* si nuevas investigaciones exigieran su reunión con las *Grahamellas*, porque este género se estableció con anterioridad”.

Hablando de los gérmenes encontrados en las producciones verrucosas cutáneas el prof. ROCHA LIMA se expresa de este modo: “No hemos conseguido una demostración clara de las *Bartonellas* en su característica forma bacilar o de palanqueta, como logramos encontrar las *Rickettsias* en las células infectadas. Sin embargo la creencia de que las inclusiones descubiertas por nosotros consisten en una acumulación intracelular de *Bartonellas* no es inverosímil; porque las inclusiones podrían consistir en las formas pequeñas, redondas, cocoides y no, por el contrario, en las *Bartonellas* bacilares e igualmente las otras formas pueden, cuando están apiñadas en un acumulo —como la *R. prowazeki*, la *R. rocha-limaella*, *R. ruminantium*, la *R. (Dermacentroxenus) rickettsi*— semejar inclusiones granulares, sin que en ellas sean reconocibles los simples elementos.”

“Contra el concepto de considerar *Grahamellas* y *Bartonellas* como protozoos, estudiándolas con los métodos propios a la Protozoología, hablarían los éxitos de NOGUCHI al cultivar la *B. bacilliformis*, los que parecerían demostrar que las *Bartonellas* son bacterias típicas, juicio a nuestro ver excesivo.”

“Precisan más observaciones para la ubicación de estos microorganismos en el Sistema, puesto que hasta la fecha no se ha cultivado con éxito otra *Bartonella*, ni menos alguna *Grahamella*. El número de bacterias cultivables, semejantes o idénticas a *Rickettsias*, es notablemente grande; y así en relación con la *Bartonella bacilliformis*, el *Bacterium peruvianum*, con la *Bartonella muris*, el *B. muris*, con la *R. rickettsi* el *B. rickettsiforme*, el *B. pseudoxerosis* y el *B. equidestans*, todos cultivados por NOGUCHI. Además, en el Tifo exantemático (ANIGSTEIN Y AMZEL, KUCZYNSKI, etc.) distintos baci-

los; son cultivables también la *R. melophagi* (NÖLLER) y la *R. pediculi* (SIKORA y WEIGL). Difícil es decidir en la mayoría de estos casos su significación sea con las *Rickettsias*, sea con las *Bartonellas* o los *Virus*."

Retengamos de esta cita, que por la competencia y conocimientos del autor adquiere singular importancia, los siguientes puntos :

a) Morfológicamente, *Bartonellas* y *Rickettsias* son muy parecidas.

b) En ambas se observan formas en cocos, diplococos, palanquetas, navículas y cadenas.

c) *Rickettsias* y *Bartonellas* parasitan células endoteliales (histocitarias). En éstas hay inclusiones clamidozoicas, que para la *Rickettsia prowazeki* puede admitirse se disgreguen en elementos típicos aislados; dudoso, pero no inverosímil que suceda lo mismo con la *Bartonella bacilliformis*.

d) Algunas *Bartonellas* llegan a dimensiones considerables (3mic.) y el género en conjunto es poco uniforme.

e) El criterio distintivo de cultivabilidad no se puede aplicar, desde que solo la *B. bacilliformis* y tal vez la *B. muris* se desarrollan en cultivos y, en cambio algunas *Rickettsias*, sea en medios habituales (*R. pediculi*, *R. melophagi*), sea con procedimientos especiales (*R. rickettsi*, *R. prowazeki*) lo hacen bien.

EMMERICH HAAM (1931), estudiando la *Bartonella muris rati*, expresa que : "Se observan preferentemente cocos y diplococos, rara vez bastoncillos que se encuentran aislados o en acumulaciones y cadenas sobre los eritrocitos o también libres en el plasma. LAUDA y MARKUS han descrito un ciclo evolutivo que distintos autores (MAYER, BORCHARD y KIKUT, SORGE, etc.) aceptan en la descripción morfológica. Si se sigue especialmente las *Bartonellas* desde el momento de multiplicación, se puede observar un estadio, cuando no son manifiestas aun las alteraciones del cuadro hemático, ejemplares de *Bartonellas*, unos cuantos y después gran número, en los hemates, aislados y que regularmente son diploformas. Trátase de cuerpos extraordinariamente pequeños y delicados cuyo aspecto recuerda el *Pneumococcus lanceolatus*, salvo la tenuidad. Por la pequeñez del objeto, la mayor parte de las veces, no se consigue decidir si son o no bastoncillos bipolarmente teñidos, entre los que resta un puente incoloro. En los días posteriores a la aparición de las Diploformas, ya no sólo yacen sobre muchos eritrocitos, sino que en

el mismo glóbulo rojo, por su multiplicación, forman cadenetas y acumulaciones. Al principio, el *enriquecimiento* en *Bartonellas* consiste en elementos uniformes, regulares, en los que de nuevo se reconocen las *Díploformas*. Más tarde hay acumulaciones extraordinariamente polimorfas, caracterizadas por la sobrecoloración de los elementos aislados. Antes de la muerte las *Bartonellas* pueden desaparecer completamente de la circulación o hallarse formas extracelulares, más o menos numerosas."

En lo que respecta a la situación de las Bartonella, un estudio minucioso enseña, que verosímilmente no están incluidas sino depositadas sobre la superficie de los eritrocitos. Además de que se tiene la impresión de verlas más nítidamente enfocando la superficie del hematíe, este concepto se refuerza con las imágenes de deslizamiento de la acumulación, quedando parte de las Bartonellas sobre el glóbulo rojo, parte sobresaliendo del contorno del mismo".

En sus pesquisas sobre la Verruga peruana A. MARQUES DA CUNHA y J. MUNIZ (1928) describen en el interior de las células (endoteliales?) inclusiones de distinto tamaño, teñidas menos intensamente que el núcleo y alrededor de las cuales hay una condensación plasmática azul. Vieron también en la periferia "de dichos corpúsculos, *elementos bacilliformis de nítida coloración polar, destacándose de la masa que les dió origen. A veces, al lado de inclusiones de gran tamaño, cuando no ocupan todo el plasma de la célula, pueden observarse en éste elementos bacilliformis esparcidos. Cuando las inclusiones se hallan en gran número dentro de la misma célula no alcanzan las dimensiones observadas en las formas anteriores; parece como que se disgregaran en elementos bacilliformis diseminados irregularmente por el plasma, pudiendo invadirlo totalmente sin presentar, sin embargo, el aspecto de masa compacta de las formas arriba señaladas".*

"En tal caso, la célula posee un plasma completamente lleno de corpúsculos pequeños, algunos nítidamente bacilliformis, colorados en rosa claro y que producen el efecto de una masa puntillada".

"Muchas veces, cuando la invasión del plasma celular por dichos corpúsculos no es completa, puede distinguirse una zona con estructura y coloración normal al lado de otra profundamente alterada, en la cual se encuentran gran número de corpúsculos. También tuvimos ocasión de hallar en nuestras preparaciones *masas pequeñas en el interior de las que a menudo pudimos distinguir elementos en forma de haltera".*

“Estudiando algunos cortes de nódulos extirpados al mono, y colorados con la hematoxilina férrica de HEINDENHAIN, encontramos en el interior de las células endoteliales *pequeños bastoncillos constituidos por dos gránulos intensamente teñidos y ligados por una porción cromática más clara y más fina*. En ocasiones, las células poseían protoplasma lleno de estas formas”.

“Corresponden a las descritas en el interior de las células endoteliales por MACKEHENIE y WEISS en cortes de *Verruga experimental obtenida en monos (Cebus sp.) inoculado con material humano*”.

“Las inclusiones que describimos son idénticas morfológicamente a las que MAYER, ROCHA LIMA Y WERNER señalaron en casos de *Verruga humana*. Por otro lado representan, sin duda alguna, formas de multiplicación de la *Bartonella* conforme lo demuestra claramente la comprobación, en la periferia de dichas inclusiones de elementos bacilliformis, con todos los caracteres de este parásito y que se destacan de la masa central, probablemente formada por una aglomeración de *Bartonellas*. Evidentemente dichas inclusiones son idénticas a las que STRONG y sus colaboradores observaron en un caso de *Fiebre de la Oroya* y que, con razón, interpretaron como formas de multiplicación del parásito. *Queremos también afirmar que de nuestras investigaciones se deduce que, un germen perfectamente cultivable en medios en los que no existen células vivas es capaz de dar lugar a la formación de inclusiones semejantes a las encontradas en las enfermedades producidas por Clamidozoarios*. Este hecho hace creer que, por lo menos en algunos casos, las formaciones descritas como *Clamidozoarios* son seres vivos y entonces deben corresponder morfológicamente a los corpúsculos elementales de VÓN PROWAZEK”.

Dedúcese de la cita textual de los dos investigadores brasileiros aquí nombrados que, tanto ellos, como nosotros (D. M., T. BATTISTINI, P. WEISS) hemos podido manifestar, dentro de las células angioblásticas de los granulomas cariónicos, gérmenes en todo semejantes a la *Bartonella bacilliformis*. Téngase además en cuenta que según DA ROCHA LIMA también en el Tifo exantemático epidémico existen inclusiones clamidozoicas junto a típicas *Rickettsia prowazeki*. De manera que dentro de las células reaccionales del Tifo y de la *Verruga* hay los gérmenes correspondientes, acumulaciones o masas con aspecto de *Clamidozoarios* y en los casos en que la observación microscópica es favorable, resolución de dichas masas en microorganismos —*Rickettsias* o *Bartonellas*. Tal, por lo menos, es

la opinión de MARQUES DA CUNHA Y MUNIZ, decididamente; dudosa aunque admitiéndola con ciertos visos de verosimilitud por H. DA ROCHA LIMA en lo referente a la Verruga peruana. *En cuanto a nuestra opinión personal, concordamos plenamente con MARQUES Y MUNIZ y decimos que, con cierta frecuencia, es posible distinguir la agrupación de corpúsculos conglomerados constituyendo las masas o inclusiones y en cuya periferia se divisan gérmenes bacilliformis (halteroides).*

En la exposición que hacemos no seguimos orden cronológico porque queremos una colación de opiniones y juzgamos más conducente para nuestro propósito parangonar los conceptos.

Según HIDEYO NOGUCHI (1926) la *Bartonella bacilliformis* es parásito intracelular encontrándose en el citoplasma de las células endoteliales proliferantes de los nódulos y en los eritrocitos del *Macacus rhesus*. Consiguió igualmente demostrar la presencia de la *Bacilliformis* en los nódulos cutáneos del chimpancé y del orangután. Además vió inclusiones en gránulos rojizos —semejantes a los descritos por MAYER, ROCHA LIMA y WERNER como *Clamidozoarios*— en las células endoteliales del hombre y de los monos, que probablemente son formas intracelulares de *B. bacilliformis*.

Al describir el agente de Tsutsugamushi el Prof. KIKUTARO ISHIWARA dice: "Tuve ocasión de examinar el material que servía para las investigaciones sobre verruga perteneciente a los doctores BATTISTINI y MACKEHENIE y, en el *Instituto de Enfermedades Infecciosas de Tokio*, comparé la morfología de las inclusiones celulares del testículo del conejo con la *Bartonella muris* que aparece en la sangre al estirparse el bazo de las ratas. Por lo que entonces observé, parece muy probable la *identidad del germen del Tsutsugamushi con la Bartonella bacilliformis*". Versión portuguesa ésta, muy libre del "sheint es mir sehr wahrscheinlich, das der T— virus Bartonella bacilliformis der Form nach sein kann" del texto alemán, en que se alude más a semejanza que a identidad y que igualmente es reproducido en la misma Revista médica.

La opinión de MARTIN MAYER (1930) al responder a las objeciones y preguntas que se le hicieran en el *Congreso de Microbiología de París*, es bien simple y concluyente: "*Die Bartonellen ahneln den Rickettsien*" Opinión ya emitida por él en 1921 al estudiar la *Bartonella muris*.

Con lo transcrito basta para justificar ampliamente uno de los postulados en que basamos este trabajo; advirtiendo que en mérito a

la brevedad omitimos muchas descripciones en las que resalta la estructura de *Rickettsias* y *Bartonellas*.

Trátese de palanquetas, navículas o cadenetas, según el ambiente en que actúan los gérmenes o la técnica empleada en hacerlos aparentes, lo esencial es la presencia constante de dos substancias, polar y cromática, una, y acromática intermedia, la otra, que sirve de puente de unión.

Mas interesante sería saber si hay ciclo con diferentes formas que gozan, cada una, de peculiar reacción. Actualmente el punto no está resuelto.

Imaginaríamos, con ARKWRIGHT, quien, al estudiar el *B. aertrycke*, ha llegado a determinar cuales son las formas mas virulentas, y que algunos de los aspectos morfológicos estén dotados de particulares propiedades; pero de ahí, a establecer a la manera de PHILALETHERS KUHM, sucesión de formas cortas, largas, ramificadas, etc., hay gran distancia. Que existen *degeneraciones*, y como a tales consideramos las halladas en tantas ocasiones en que el germen consta de un sólo grano polar, o en que estos mismos semejan óes de perfiles invertidos, etc., es muy verosímil. Nada mas podemos concluir.

MOSAICO DE PODERES PATOGENOS

Un hecho accidental en el curso de experiencias con la *Bartonella* bacilliformes, nos permitió iniciar nuevo estudio sobre posibles propiedades ocultas del agente y que establecieran también más vínculos entre la Enfermedad de Carrión y algunas *Rickettsiosis*. Se ignoraba el poder necrotizante primario de la *Bartonella*, a diferencia de lo que se conocía en algunos Tifos que tan ostensiblemente lo poseen, y tanto, que constituye signo cardinal de la enfermedad, por ejemplo, el Tsutsugamushi, el Tifo de San Paulo y el Tifo botonoso, que justamente por tal acción ha recibido de RICARDO JORGE el nombre de Fiebre escaro-nodular.

Nos sirvió, al principio de material infectante la sangre de un inaparente (Ingeniero A. E. I.). Inyectada en el peritoneo de un cuy produjo el fenómeno de Mooser; pero en el sitio de la puntura cutánea se desarrolló una escara y eliminada ésta se hizo manifiesta una ulceración crateriforme. Raspando las paredes del cráter hallamos microorganismos muy parecidos a la *Bartonella*

bacilliformis y, escindiendo las paredes, pudimos estudiar la infiltración cuya textura mostró ser granuloma carriónico típico, específico por su histología y por los microorganismos característicos.

Este resultado nos animó a inocular cultivos de Bartonella en el espesor de la dermis, produciéndose igualmente ulceraciones análogas después de desaparecer la placa esfacélica. El proceso fué evidente al cuarto día. El esfacelo se observa cuando no hay vestigio alguno de la puntura; es extenso, a veces en placa, otras oval, variando las dimensiones de 2 a 3 cm. en el eje mayor, por 1 a 2 en el menor, aunque también hemos encontrado lesiones mínimas, de pocos milímetros, motivo por el cual es necesario atención particular a fin de no dar por negativa una reacción atenuadísima. De este chancro de inoculación, la infección se propaga a los ganglios linfáticos de la parte; y profundizando, franquea el plano muscular con las prolongaciones del granuloma, hasta llegar a la serosa, engendrando en la cavidad peritoneal poca cantidad de exudado citrino. Que hay infección generalizada lo prueba el infarto de los ganglios mesentéricos, la dilatación máxima de los capilares pulmonares—análoga a la conseguida en los primeros días de la inoculación de gérmenes en el torrente circulatorio— y la hipertrofia esplénica, con estado granuloso del parénquima y la película de exudado que envuelve al órgano.

Analicemos con mayor atención la escara, el granuloma, el conjuntivo periulceroso, los ganglios linfáticos y el tejido muscular.

La escara principia vacuolizándose el cuerpo mucoso de Malpighi; los haces colágenos dérmicos se hinchan y en el conectivo dermatoso, próximo a la lesión se encuentran numerosas Bartonellas. No hay propiamente hablando fenómenos inflamatorios, ni dilatación vascular, ni exudación ni trombosis en las porciones subyacentes a lo necrótico. Ya en nuestro trabajo con J. JIMÉNEZ FRANCO, recalamos que contraponíamos esta ausencia de *trombi* primarios a los secundarios tan marcados en ciertos Tifos y aun en el último período de la Verruga.

La ulceración se origina de dos maneras : una, por exfoliación de las capas epidérmicas en laminillas furfuráceas hasta reducir la epidermis a la simple capa basal; y finalmente destruida ésta continúa el proceso hacia la hipodermis; otro modo, y es el más frecuente, el bloque de dermis y epidermis muerto se elimina *in toto*. Acción extendida igualmente a cierta profundidad y mortificando algunos folículos pilosos. Antes de seguir la descripción de las lesiones haremos una digresión citando al PROF. KAWAMURA,

cotejando nuestra descripción con la que él hace del *Tsutsugamushi, Kedani o Fiebre de inundación del Japón.* "Se encuentra, en las alteraciones locales de la piel humana, necrosis colicuativa de las células epidérmicas y necrosis coagulante del cutis y subcutis. También se observa necrosis de demarcación. Alrededor del foco, osténtase fuerte infiltración celular, en verdad muy marcada rodeando los vasos sanguíneos, los nervios, las glándulas sudoríparas y sus conductos excretorios. Los vasos sanguíneos y linfáticos están fuertemente dilatados; pero no son discernibles alteraciones como necrosis o trombosis. No hay hemorragias. Las células exudadas, en gran parte son grandes, mononucleadas, vesiculares, mezcladas con linfocitos pequeños y pocos leucocitos polimorfonucleares. En un estado ulterior se ven células plasmáticas, aumentando los fibroblastos. Al caer el tejido necrótico, fórmase una úlcera cuyo fondo es de tejido granulomatoso con células plasmáticas."

Conviene, también, comparar lo que han descrito en sus exámenes D. y J. OLMER, en el *primar affekt* del Tifo botonoso, cuando la escara se ha desprendido y la solución de continuidad se halla en vías de epidermización. Compárese, insistimos, la descripción de KAWAMURA, la nuestra y la de los autores marseleses. "Los capilares son normales; no presentan congestión, ni nódulos leucocitarios perivasculares, ni huella de sufuciones hemorrágicas". Descripción que concuerda con la de JEAN PIERY sobre el mismo tema. "En suma, es una lesión necrótica. Generalmente de contornos indeterminables, algunas veces es circular, en raras ocasiones linear. Sobreviene al principio de la Enfermedad, inmediatamente antes del período febril y se elimina espontáneamente dejando una zona cicatricial que corresponde a la escara misma y que está en vías de epidermización. No presenta ni congestión ni nódulos leucocitarios perivasculares; no hay ninguna de las sufuciones hemorrágicas que señalaremos en la pápula. En resumen, no se nota, a nivel de la escara o en su vecindad ninguna lesión histológica típica". Salvo la misma escara, insinuamos.

Lesiones colicuativas de la epidermis semejantes fueron descritas hace bastantes años por H. COLE y después por nosotros, como hallazgos característicos en los nódulos verrucosos, a saber, en el período eruptivo, no en el primario que ahora estamos considerando. Escribíamos: "aludimos a los microabcesos intraepidérmicos humanos, en los que la diminutísima flictena de los botones miliares, o la más aparente y de mayores dimensiones y que a manera de casquete recubre los granulomas mulares aun intactos,

forma cámaras de un compartimiento o de varios, llenas de líquido, primeramente transparente, después, con la llegada de elementos, verosimilmente hemáticos, mononucleares y polinucleares, turbio. Las discrepancias que se encuentran entre la descripción de COLE y la nuestra radican en la capa afectada. Supuso COLE que se originaban en el *estratum mucosum*. Uno de nosotros (D. M.) que vió los abscesos nítidamente en las capas que se cornificaban, creyó que éstas eran el asiento de la formación. Pero, con el ejemplo de la transformación total de la epidermis (laminillas corneas, furfuráceas del cuy), se aclaran estas pequeñas diferencias."

Continuando con la relación de las alteraciones causadas por la *Bartonella bacilliformis* inoculada en la dermis del cuy, encontramos que para la epidermización de la úlcera se movilizan las células malpighianas, avanzando en franja desde los bordes sanos hasta recubrir el cráter ulceroso. Ejercida esta acción necrotizante inmediata o primaria, la *Bartonella bacilliformis* incita la proliferación del conjuntivo ambiente hasta alcanzar los ganglios homolaterales, siguiendo verosimilmente los conductos linfáticos. Y, en diminuto, se desarrollan formaciones notables, verdaderos procesos verrucosos en torno a los vasos, a manera de manto grueso con producción de neocapilares y multiplicación histocítica latente. Aquí, en este granuloma, si había hemorragia que, como detallamos en trabajos anteriores, *precisa y precipita la evolución del botón*. El granuloma del fondo ulceroso ofrecía porciones en grado avanzado de evolución, o sea en el período que hemos llamado angioblástico, cerca de focos hemorrágicos, más también había islotes retardatarios de histocitos reticulares que corresponden a la fase inicial del exantema. De la parte profunda de esta verruga cutánea verdadera se desprendían gruesos cordones que se hundían entre los haces musculares degenerados alcanzando a tocar la serosa peritoneal.

Advertimos que sólo la mitad de nuestras inoculaciones tuvo éxito, escara cutánea y granuloma carriónico, y que conviene distinguir el chancro de inoculación—que no se ve en el hombre—de los procesos necróticos, más o menos tardíos del exantema peruano y de la mayor parte de las Fiebres exantemáticas que se producen por un mecanismo de trombosis.

En los ganglios linfáticos se notaba dilatación de los vasos y hemorragia.

Resumamos lo expuesto. Por la acción directa de la *Bartonella bacilliformis*, a dosis considerables sobre la dermis del cuy, se origina una escara, ostensible a los cuatro días. Después en la pa-

red, desarrollo de un granuloma carriónico que se extiende por entre las fibras musculares hasta el peritoneo; además, por el conectivo, la misma formación llega hasta los ganglios linfáticos. El *primär affekt* necrótico : una escara. El granuloma—fase de multiplicación celular—sucede o cuando menos llega a su grado máximo después de la eliminación de la placa muerta. Se obtiene una infección generalizada.

La cronología de las lesiones es : primero, herida de acupuntura; segundo aparición de la escara, *necrosis primaria o inmediata*; tercero, desarrollo del granuloma específico en la vecindad de la úlcera; cuarto, extensión del proceso neoformador por vía linfática (o sanguínea); quinto, *restitutio ad integrum* de la pared, con regresión del verrucoma.

De poco material hemos dispuesto, más no parece aventurado suponer que el granuloma ha de seguir las etapas ordinarias, con *trombosis y necrosis secundaria final*.

Reproducimos enseguida el esquema de MAX KUCZYNSKI que pretende explicar las relaciones genéticas y biopatológicas que ligan *Rickettsias* con *Proteus*.

ESQUEMA DE MAX KUCZYNSKI

Ectoproteolisinas:
 Necrosis tisular
 Inundación del orga-
 nismo con productos
 tóxicos de destrucción



Germen completo (salvaje)
 de nutrición variada.

"Bepsia de Proteus"
 Infección de Proteus.

Transformación del germen en determinado
 huésped intermedio (piojo, garrapata, acá-
 rido) o en determinado huésped.

"Infección exantemática de Proteus"

INCUBACION.-ESTADIO PRE-
EXANTEMATICO

Simbiosis en las células
 de las paredes vasculares.
 Peptolisis. No hay destruc-
 ción tisular.
 En anisales de sangre ca-
 liente, hiperplasia celu-
 lar correlativa, desarrollo
 de macrófagos, hiperplasia
 de células estelares que
 preparan concitosis.

INMUNIDAD INCIPIENTE.

Implantación del germen en
 el huésped con desarrollo conse-
 cutivo de determinados antígenos.
Reacción de Weil-Felix en Tifo
exant.: en hombre, mono, caballo,
 gallina, conejo y rata.
En F. Montaña Roc.: en rata i galli-
 na.

ESTADIO EXANTEMATICO

Destrucción celular de parte
 del huésped i principio de muerte del
 parásito que todavía se multiplica.
Liberación de endoproteasas del pará-
sito. Necrosis celular circunscrita i
Trombosis. Formación de venenos de des-
trucción. Acción de aminas biógenas
 sobre vasos y circulación. (Resto de la
 acción proteolítica). Reacción tisular len-
ta, preponderando según la agudeza y
 gravedad de la acción local destruc-
 tora del parásito. Células de las pa-
 redes vasculares, células plasmáticas
 y leucocitos. Curva febril por accesos
 subintrantes, muy manifiesta en el cur-
 so abortivo.

Las propiedades
 muy variables
 del germen de
cultivo, que os-
 cilan desde el
virus hasta el
Germen completo.
 en parte son re-
 feribles al vi-
 rus, en parte al
Germen Completo.

((Culturas en Nutrosa
 o "Cultivos Pútridos"
 como grado extremo de
 su influencia)).

Sus conclusiones contienen interesantes sugerencias de las que relevamos, en el presente cotejo, la acción necrotizante primaria atribuída a un germen, *Proteus salvaje* disociándose el complejo patológico en alguno de sus poderes; la simbiosis celular del estado prexantemático—en el estado Rickettsia—sin destrucción tisular y que, si admitimos el paralelo, en la Bartonellosis se prolongaría muchísimo; la hiperplasia de histocitos (macrófagos, células de Kupper, monocitos) que igualmente corresponde al Mal de Carrión. Muchas veces hemos expresado nuestro concepto sobre la reacción histocítica de la verruga, habiendo dado una fórmula que discutiremos más tarde en su oportunidad; las trombosis secundarias de los Tifos acompañadas con muerte de las células y de los gérmenes, que también ocurre en la Verruga peruana. Convengamos, por consiguiente, que, en sus líneas generales la Enfermedad de Carrión—salvo la necrosis primaria conseguida sólo experimentalmente— se incluiría cómodamente en el cuadro de KUCZYNSKI.

Rasgo peculiar al mal autóctono es el larguísimo plazo en que el organismo humano —meses y aun años— alberga al germen causante en simbiosis cuasi perfecta, de la cual ocasionalmente, roto el equilibrio, se engendran nuevas erupciones cutáneas.

Nos creemos facultados a admitir que en la Bartonella bacilliformis hay un factor que incita a la proliferación histocítica con su compleja evolución ulterior y otro necrotizante, sólo manifiesto en determinadas condiciones de dosis y virulencia de un lado o resistencia del sujeto de otro.

ADENDA AL MOSAICO DE PODERES

Al corregir las pruebas de este trabajo, (1935) encontramos que el prof. RIMJA KAWAMURA ha investigado las reacciones intracutáneas que cuatro rickettsias, a saber : la del Tsutsugamushi la de la R. M. S. F. la del Tifo exantemático y la del Tifo endémico, originan. Los sitios de inoculación aparecen rojos del 3.º al 5.º día alcanzando en poco su máximo desarrollo, el tamaño del eritema a menudo llega a 3 por 3.5 cm. La reacción cutánea palidece con el tiempo. En medio del eritema, con frecuencia, se produce una costra. Histológicamente estudiados los sitios eritematosos presentan hiperemia, infiltración celular y necrosis. Todas estas alteraciones de la piel (dorso depilado de conejo) varían según la naturaleza del virus. Las más intensas corresponden al tsutsugamushi y a la R. M. S. F.; en especial la necrosis muy marcada. En los tifos la reacción es poco marcada

y la necrosis producida en menor medida. La investigación de gérmenes en estos lugares enseña que en el Tsutsugamushi se ven grandes células mononucleares con *Rickettsias*, mientras que en los Tifos casi no se las encontró.

II

LAS REACCIONES

Si para justificar analogías no dispusiéramos de otros argumentos que los enunciados, a saber, morfología parecida entre los gérmenes causantes y cuadros clínicos intermediarios entre las dolencias, nuestra tesis sería bien endeble. Felizmente la asimilación se refuerza con el estudio de ciertas reacciones, experimentales y espontáneas. Sostener, ahora, que los fenómenos de MOOSER y de NAGAYO o la reacción de FRAENKEL son válidos sólo cuando se desarrollan con la medida y el tiempo que se obtuvo originalmente nos parece razón de poca monta, pues entonces la intensidad y duración *standard* se erigirían en criterio decisivo, prescindiendo de la noción capital en Patología, de especie, raza o individuo susceptibles, con modo reaccional propio y la de virus con nocividad varia. ¡Cuán absurdo resultaría negar una tifoidea porque su duración no se ajusta a los setenarios clásicos; o una entidad eruptiva porque el exantema fué fugaz o no apareció; o un paludismo porque la curva febril no recorre exactamente la ruta que determinaron los primeros que estudiaron su curso.

Los cánones en Nosografía son liberales; mas aun en el día en que se pasa de la enfermedad más violenta, por etapas innúmeras, a la infección inaparente. Y en otro orden de cosas ¿qué nos indica la recomendación técnica de hacer actuar con prudencia determinados reactivos para revelar ciertos microorganismos? ¿La ácido-resistencia es absoluta y para afirmarla ha de durar la descoloración tiempo invariable? ¿Todos los microbios de una colonia quedan del mismo color con el mismo teñido? ¿No nos indica el resultado que hay matices aunque la esencia virtual sea con una tendencia hacia un fin?

Si fuéramos partidarios de la Patología ecuacional, aceptando límites estrechos, estableceríamos las siguientes igualdades :

Tifo menor, murino o americano = fenómeno de Mooser (reacción escrotal).

Tifo mayor, clásico o europeo = nódulo de Fraenkel (reacción cerebral).

Y como GAJDOS y TCHANG describen una enfermedad de la China en la que se cumplen ambos requisitos :

Tifo chino = fenómeno de Mooser + reacción de Fraenkel.

Mas hay casos auténticos de Tifo mayor que producen el edema escrotal del cuy y otros, genuinos, de virus menor o murino con nódulo cerebral; y considerando éstos en especial, tendríamos igualmente para ellos que enunciar las dos nuevas igualdades :

Fenómeno de Mooser = *Tifo mayor* y,

Reacción de Fraenkel = *Tifo menor*,

de donde por una sustitución fácil :

Tifo mayor = *Tifo menor*.

Esto, en lo concerniente a los virus. ¿Qué sucede con los sujetos afectados? Dijimos que no cabe duda posible en la infinidad de aspectos clínicos que van del mal más agudo hasta la inapariencia completa, desde el normérgico que reacciona del modo usual hasta el Cero o nulo.

La incubación del Tifo exantemático mayor transmitido al mono dura de cinco a ocho días (NICOLLE y CONSEIL) o de seis a diez (ANDERSON y GOLDBERGER); pero puede ser de cuatro días hasta cuarenta según el mismo NICOLLE. Idéntica incertidumbre en las inoculaciones experimentales al cuy. Según DA ROCHA LIMA el éxito es de 76 a 88%, cifra que con PALTAUF se reduce a 52%. I de los negativos, unos son inaparentes, otros gozan de inmunidad. Por eso el autor brasileiro aconseja pensar siempre en la posible resistencia que cuyes, monos u hombres ofrecen. De donde deducimos que huelgan fórmulas exactas o numéricas.

Las divagaciones anteriores sobre hechos conocidísimos por todos no se reputarán ociosas pensando que, en la práctica, dejan de tenerse presentes en mil oportunidades. En el punto pertinente —valor concedido a los antedichos fenómenos y reacciones— hemos oído opiniones contradictorias : carecen de importancia o son decisivos.

Por paradójico que ello parezca, ambas deducciones antitéticas contienen verdad, porque según se vise individuo o especie, se lograrán juicios negativos o positivos.

Nuestro concepto, claramente expuesto es el siguiente : las reacciones no son fatalmente aplicables a todos los individuos; convienen al conjunto. Carecen de significación para un sujeto; definen, por el contrario, la especie —animal o virus. Bien entendido que el análisis ha de ir más lejos y limitando su comprensión, excluir apariencias engañosas, sin involucrar por ejemplo en el MOOSER exudados purulentos y hemorrágicos, como acontece con los que la *Spirella morsus muris* engendra y sobre lo que han escrito entre nosotros JIMÉNEZ FRANCO y COLICHÓN.

Ajustándonos a tales requisitos bien podríamos exclamar con HAUDUROY : «La morphologie ne sert á rien; les reactions de fermentation ne servent á rien; les tentatives de culture ne servent á rien : seul l'animal est réactif. Trouver la voie sensible, le mode d' inoculation favorable, tel sera le probléme qui se posera aux chercheurs.»

REACCIÓN ADVENTICIAL

Sin hipérbole es justo afirmar que la Anatomía patológica del Tifo exantemático se conoce desde 1914, cuando EUGEN FRAENKEL describió los nódulos específicos de la piel y de los órganos internos, particularmente los cerebrales. Dos años antes de este descubrimiento un reputado autor de Nosografía escribió : “las alteraciones microscópicas de los músculos y riñones, del corazón e hígado son análogas a las causadas por las fiebres, en especial por la Tifoidea” y añadió, ya en plena macroscopía que, “a la autopsia no se encontraban lesiones características”. El intestino sin placas de Payer alteradas. Intactos los ganglios mesentéricos. El bazo generalmente normal, pero otras veces aumentado de volúmen y reblandecido con infartos. El corazón flácido, blando, friable y con degeneración grasosa. Inyectadas las mucosas laríngea, traqueal y brónquica. Hemorragias e infartos en los músculos y corazón, etc., etc.”

Con las proliferaciones perivasculares de FRAENKEL llegamos a la definición : enfermedad nodular y no maculosa. Lógico parece inferir que aun cuando represente “enfermedad característica y sistemática de las pequeñas arterias y de los precapilares los nódulos afectan según su asiento —piel o sistema nervioso— histología algo di-

ferente, pues en el segundo de los sitios mencionados se agregarán a las alteraciones mesodérmicas puras las de la neuroglia. Formación que en la piel (FRAENKEL) persiste algo más de cincuenta días, siendo reconocible aun a los setenta y siete. Fué considerada como única, típica, privativa al Tifo exantemático, *bastante para clasificar la dolencia*. Posteriormente (1920) S. B. WOLBACH y J. L. TODD hallaron las mismas lesiones en el *Tifo mexicano* y en la *Fiebre de las Montañas rocallosas*. "La única enfermedad con cuadro histológico cutáneo semejante al Tifo es la *Rocky Mountain Spotted Fever*. Las diferencias entre ambas más son cuantitativas que cualitativas. En la R. M. S. F. la destrucción de los vasos sanguíneos es más extensa y las acumulaciones perivasculares son menos pronunciadas, no formando discretos nódulos tuberculares como en el Tifo". Añaden: "*El hallazgo de lesiones de la íntima, con trombosis de los vasos sanguíneos, en enfermedad de exantema agudo distinto a la R. M. S. F., es suficiente*".

El punto de partida del proceso (CEELEN, WOLBACH) sería una lesión primaria de la íntima consistente en hinchazón, proliferación, descamación y necrosis del endotelio vascular a las que sigue el *trombus*. Es la *trombovasculitis destructiva nodosa* de ABRIKOSSOFF.

Ni JAFFÉ ni SPIELMAYER reconocen tal punto de partida; admite aquél que, sin alteración vascular, en muchos casos puede originarse el foco y éste que jamás, en los vasos cerebrales, observó la necrosis mencionada.

Para la edificación de los nódulos en la piel colaboran la sangre y los tejidos, pues a los monocitos de la primera se agregan proliferando los histocitos locales y también las células cebadas, las plasmáticas, los linfocitos y uno que otro polinuclear. Si la opinión de FERRATA e INTROZZI, acerca del origen de las *Plasmazellen* se confirmara, el nódulo cutáneo sería de pura estirpe histocítica; pero aun restando de él los mencionados elementos, en conjunto la formación decididamente es mesenquimal. Pertenece al Retículo Endotelio, o diremos mejor, al Sistema Retículo-histocitario, entendido a la manera de VOLTERRA. En los centros nerviosos hay conflicto entre dos tejidos, el derivado ectodérmico y el conectivo vascular mesodérmico; ruptura de las barreras que separan uno de otro, mezcla, en el foco de la proliferación neuróglia, con células hemotisulares (monocitos e histocitos). La fagocitosis de las Rickettsias es evidente en los nódulos (KUCZYNSKI, JAFFÉ, DA ROCHA LIMA, CEELEN, WOLBACH). Asunto arduo y muy discutido es apreciar la parte en que intervienen los elementos sanguíneos de un lado y del otro los propios del conjun-

tivo. Siendo el material humano que de ordinario se consigue algo tardío, cuando ya los focos están constituidos, preciso sería estudiar infecciones experimentales para dilucidarlo.

La reacción adventicial ha sido encontrada en tres miembros más de la familia tifo-exantemática.

KAWAMURA en el TSUTSUGAMUSHI indica que : “En el sitio de la erupción los vasos del corion están dilatados. Alrededor de los vasos hay manifiesta infiltración de células mononucleadas, vesiculares, y linfocitos. Faltan polimorfonucleares. Después aparecen células plasmáticas. Las cebadas no han aumentado. No se distingue ni alteraciones vasculares, ni trombos. No se producen hemorragias”.

En el *Tifo botonoso*, enfermedad que nos interesa sobremanera, por las consideraciones que expondremos en la histogenesis de las lesiones, D. y J. OLMER hallaron que : “*Las únicas modificaciones se notan a nivel de los vasos pequeños del dermis, capilares y precapilares. Estos están rodeados de elementos leucocitarios que les forman manguito. Cuando la infiltración es muy marcada, se comprende el carácter nodular de la erupción. En general las vainas son un poco espesas y no se extienden a gran distancia a lo largo del vaso. Poca diferencia hay, desde el punto de vista de la importancia, entre las imágenes que ofrecen los vasos diferentes en la misma preparación*”.

“Si se examina un vaso, seccionado según su eje mayor, se comprueba igualmente que la vaina leucocitaria que lo rodea, es de espesor visiblemente uniforme en largo trayecto. Produce la impresión neta de una gran uniformidad de acción de la causa patógena, que se explicaría muy bien, por ejemplo, con un aporte sanguíneo uniforme”

“Lo que da a estos mangos leucocitarios perivasculares su carácter particular es la fórmula citológica de los elementos en cuestión. Toman parte en la formación linfocitos y monocitos, en proporción sensiblemente igual, a los que se agregan siempre algunas *Mastzellen*. Parece que jamás faltan estos elementos. Excepcionalmente pueden verse uno o dos polinucleares neutrófilos, o igualmente plasmocitos, pero su presencia es rara y accidental”.

JEAN PIERI, tratando de la misma dolencia, dice : “Tratando de precisar la topografía de las formaciones nodulares se verifica la localización : primero, alrededor de los vasos; segundo, alrededor de las glándulas sudoríparas; tercero, alrededor de los folículos pilosos y los aparatos sebáceos anexos.”

“Por lo demás, es posible que la localización aparentemente perisudorípara y peripilosa en realidad sea el resultado de un englobar

miento secundario de los folículos pilosos, y de las glándulas sudoríparas, por un proceso primitivamente perivascular”.

“*Nódulo perivascular.* Si la lesión endovascular es sobre todo endotelial el nódulo perivascular es sobre todo histocitario.”

“*Al principio se ve que los histocitos pericapilares se multiplican* y forman alrededor del vaso una vaina de tres a ocho capas celulares, que, a lo largo del vaso, presentan espesamientos sucesivos. Trátase de elementos voluminosos cuyos núcleos redondos u ovoides, algunas veces escotados, muestran una cromatina abundante y, a menudo, un nucleolo acidófilo. Los histocitos se forman a expensas de los fibroblastos. Al principio, el cuerpo citoplásmico abultado conserva sus prolongaciones anastomóticas, bien que las mallas de la red intercelular se distiendan fuertemente por el edema. Más tarde, los elementos pierden sus conexiones con las células vecinas; las prolongaciones citoplásmicas y las células devienen angulosas o redondeadas. En sus primeros estados, el nódulo carece de linfocitos y de polinucleares. Estos son más abundantes en el nódulo desarrollado, que igualmente contiene escasos plasmocitos. Además, los histocitos adquieren volúmen notable y sus núcleos vesiculosos contienen un nucleolo bastante grande.”

El autor ha descrito el tránsito de la reacción adventicial al botón. En la tercera parte de este trabajo, comentaremos este punto que para la Verruga ya había sido establecido por nosotros desde 1930.

Una entidad morbosa, *Quintana, Trench fever* o *Fiebre de Wolhinia*, se considera emparentada con los Tifos. PAUL JUNGMAN escribe : “El exantema aparece, parte durante el primer período febril, algo más frecuentemente al decaer la temperatura, o aun más todavía en uno de los ataques posteriores *y es de notar que recidive en varios episodios sucesivos, a pesar de que en el intervalo hubiera desaparecido completamente.*”

“En la mayoría de los casos posee caracter de roseola. Las manchas aisladas, nunca numerosas, se presentan en las regiones laterales del torax, rara vez en el vientre; teñidas en rosa pálido no sobresalen de la piel. Están limitadas imprecisamente, y con facilidad desaparecen al presionarlas. Miden 1 o 2 mm. de diámetro. Semeja la roseola incipiente del Tifo exantemático, o el exantema reciente del sarampión; pero su tono es más claro. Duran uno, dos y tambien tres días y desaparecen sin dejar huella. Ocasionalmente observamos tambien formas semejantes a las de la

escarlatina, más extensas aunque fugaces, y en algunos casos también pápulas pequeñas muy poco elevadas. Jamás he visto transformaciones petequiales, aunque SCHITTENHELM cita un caso."

"Hemos podido seguir de cerca el proceso anatómico que se desarrolla en la piel, mediante escisión de trozos en distintos momentos. Al principio, se nota una dilatación máxima y circunscrita de los capilares, papilares y subpapilares, los que están repletos de sangre. A esto pronto se agrega una multiplicación de las células adventiciales y una acumulación de células redondas y plasmáticas. En la roseola bien desarrollada se encuentra, como SCHMINCKE ha indicado en tres casos de BRÄUSCH, infiltración celular alrededor de las arteriolas con linfocitos y leucocitos aislados, infiltración que parte es espesa y continua, en parte más delgada e interrumpida. El tejido perivascular es edematoso; en la luz de las arteriolas se encuentran leucocitos, algunos de los que han sido sorprendidos en su emigración a través de las paredes. Alteraciones del endotelio y necrosis de las paredes, ni nosotros, ni SCHMINCKE las hemos encontrado. *Por consiguiente histológicamente se reconoce que hay cierta analogía histológica con el exantema del Tifo exantemático*, aun cuando las alteraciones correspondientes a los hallazgos clínicos sean menos intensas y duraderas. TÖPFER ha observado descamación de la piel cuando desaparece la erupción; pero me pregunto si es un proceso específico causado por el exantema. Lo mínimo de las alteraciones habla en contra."

El mérito de haber demostrado que en la Verruga peruana había una reacción en todo comparable a la de FRANKEL, corresponde indudablemente a PEDRO WEIS. En su tesis de 1927 indicó: "Que casi todos los pequeños vasos—los precapilares—presentan su peritelio proliferado; en algunos, al lado de las células fijas, aparecen linfocitos, polimorfonucleares y alguna vez células plasmáticas. ... "La riqueza en vasos y en células del conjuntivo (cutáneo) resalta sobre todo otro detalle. El tejido conjuntivo que separa los haces musculares y las vesículas adiposas está infiltrado por regular número de células linfáticas y plasmáticas, presentando además muchos histocitos, algunos en mitosis, otros con elementos fagocitados en el soma. La adventicia de los pequeños vasos muy manifiesta; en algunos constituye una envoltura de varias capas". En la piel, aparentemente sana de sujetos que habiendo pasado la fiebre de Carrión no presentaron ninguna alteración o simplemente el edema preeruptivo halló, en las más diversas regiones "proliferación adventicial en los precapilares, en algunos puntos hasta formar verdaderos nódulos" amen de

masas angioblásticas que describe con los caracteres del granuloma verrucoso propiamente tal. Asimismo señaló lesiones que tendremos en cuenta en la histogenesis del verrucoma. Inútil recalcar qué fundamento tan considerable proporciona el hallazgo de WEIS en defensa de nuestra tesis.

En cuanto a la evolución del botón verrucoso la estudiamos después, notando *ya que, a nuestro entender, la reacción adventicial es la base histológica de las Fiebres exantemáticas, incluso de la Verruga peruana; que es la edificación primaria de la cual algunas más complicadas derivan; que, como oportunamente notaremos, hay analogías histológicas, aun más precisas, entre cierta enfermedad exantemática, propia o impropia llamada Tifo y la proliferación angioblástica detenida en su primera fase; que, en ocasiones, la Verruga —el clásico y usual granuloma— está reducida a simple reacción adventicial con un bosquejo de neovasos.*

Nuestro concepto en lo que respecta a la reacción adventicial es que de ella se originó la Verruga con las transiciones que es de suponer; que antecede, coexiste o sobrevive al verrucoma, el que, en condiciones ignoradas, se desarrolla como energía máxima del sistema retículo-histocitario.

REACCION DE MATARO NAGAYO

Sabemos gracias a las experiencias de este sabio y sus colaboradores, que la introducción de cierta cantidad pequeña de virus en la cámara anterior del ojo de un animal susceptible es seguida de inflamación del iris, del cuerpo ciliar y a veces del segmento corneal y hasta formación del *pannus crassus*. Son procesos inflamatorios de tipo especial, con histocitos y monocitos locales.

Las noxas empleadas por NAGAYO provenían de sangre humana, o de macerados de ganglio linfático, bazo, testículos e igualmente de sangre de animales experimentalmente infectados, siendo especies favorables para el Tsutsugamuschi (R. O.) el conejo albino y el *Pithecius fuscatus* y el cuy para la R. *prowazecki*. La investigación microscópica demuestra la presencia de microorganismos en el iris, cuerpo ciliar, *liquor* de la cámara; pero sobre todo la membrana de Descemet extendida a plano sobre lámina, deja ver con facilidad gran número de *Rickettsias* incluidas en las células, junto al núcleo.

La incubación con el virus del Tsutsugamuschi, o enfermedad de Kedani varía dentro de límites amplios, de un día a ventiseis. La reacción es constante para esta Fiebre de inundación; y solo el 70% en el Tifo exantemático. En éste la fiebre es obligatoria y típica; lo que no acontece con la *Rickettsia orientalis* o nipónica. Se obtiene inmunidad local del ojo tratado y a veces del no inyectado. En ocasiones, la sangre del animal se muestra infectante.

El fenómeno de MATARO NAGAYO ha sido estudiado por E. BRUMT con virus de diversas fiebres exantemáticas. Con cinco cepas de Tifo obtuvo incubación más corta y alteración bien neta de los vasos sanguíneos pequeños. Los conejos no presentaron reacción febril, a diferencia de la fiebre, de cinco a diez días, que J. LEMOS MONTEIRO observó en conejos con productos virulentos variados.

El Prof. BRUMT ha utilizado *Rickettsias* de piojos (*R. P.*) y de garrapatas con *R. rickettsia* y *R. conori*.

Los resultados son semejantes a los de los investigadores japoneses; por consiguiente las reacciones son específicas, y negativa la iritis con sangre del Tifo botonoso, se produjo cuando empleó *Rhiphcephalus molidos*. Durante una semana el conejo tuvo un Nagayo muy neto aunque sin opacidad de la córnea.

En unión de M. DAVILA, D. CORONADO, J. JIMÉNEZ F. Y H. COLICHÓN hemos experimentado con tres cepas de *Bartonellas*: *bacilliformis*, de la de *Jatropha basiacantha* y la de *Jatropha macrantha*, con éxito positivo.

Ya desde las veinticuatro horas la reacción se iniciaba, siendo indudable a las cuarentiocho o mejor aun a las setentidos. Vimos *bartonellas* en la membrana de Descemet, en forma semejante a la descrita por los autores japoneses.

REACCION DE MOOSER

Inoculando intraperitonealmente sangre de paciente carriónico o cultivo de *Bartonella bacilliformis* al cual se obtiene a los pocos días, patente, un edema escroto-testicular parecido al que MOOSER produjera en la misma especie, con sangre de tifoso mexicano.

De ordinario ya al tercer día el fenómeno es bien marcado, el que se hace cada día más manifiesto, llegando al máximo poco después de la semana, para disminuir gradualmente hasta desaparecer en

tiempo igual. El exudado peritoneal, conseguido cuando la reacción es más intensa llega a dos tres o aun más centímetros cúbicos de líquido citrino, no hemorrágico y en el que abundan células mesoteliales en degeneración, monocitos y polinucleares.

Las células de la vaginal y los Monocitos o histocitos contienen Bartonellas las que también pueden encontrarse libres. Cuando el exudado data de varios días, diez aproximadamente, además de las formas en palanqueta hay otras, a nuestro entender, degeneradas, ovoides con casquetes cromáticos en los polos, o se encuentran elementos con tres gránulos o filamentos moniliformes. Conviene señalar que, según PINKERTON, solo las células que revisten la serosa albergan Rickettsias del tifo y de la Fiebre de las montañas; mas no las histocitarias. Pero KAWAMURA comparte nuestra opinión respecto al *habitat* en lo referente al Tsutsugamuschi.

A semejanza de lo que AFRANIO DO AMARAL Y JOSE LEMOS MONTEIRO indicaron, para el Tifo paulista, las Bartonellas se hallan también en la serosa del vientre, siendo fácil procurarse células que las contengan raspando las paredes o extendiendo y teniendo de manera adecuada trozos transparentes de mesenterio o peritoneo. En verdad el número de gérmenes incluidos es reducido, pero esto no amengua el valor de la reacción.

Podría establecerse una escala, del MOOSER, desde el intensísimo, con necrosis causado por la R. (*Dermacentroxenus*) rickettsi, hasta el inconstante y fugaz descrito por ANIGSTEIN en el Tifo tropical. Sin embargo todos ellos, a juicio nuestro, poseen los caracteres siguientes, que denotan la manera y lugar de actuar de las noxas.

1.º El exudado carece de hematíes o son estos raros. Los elementos preponderantes estan representados por mesotelios o histocitos parasitados.

2.º Los gérmenes ocupan no solo las células de la vaginal sino que se desarrollan en la serosa peritoneal.

3.º El edema cuya importancia varía con las cepas y con los individuos receptivos, infiltra las capas del escroto, y el tejido conectivo subperitoneal. *De su intensidad depende la apariencia del fenómeno.*

4.º En las partes, asiento de la inflamación (paredes abdominales, bolsas, testículos), los vasos están congestionados y algunos con trombos. Pensamos que a la extensión de la endovasculitis se debe el esfacelo observado en ciertos casos. Con técnica buena consigui-

mos ver Bartonellas en elementos que reputamos histiocitarios, algunos cargados con granos pigmentarios, también en los mismos endotelios hinchados.

Ya desde 1913 (con JULIAN ARCE, y RAMÓN E. RIBEYRO) estudiamos el virus verrucoso inyectado en el testículo del conejo. Introdujimos en pleno órgano botones humanos desleídos en suero fisiológico determinando una reacción más fuerte que la conseguida después por vía peritoneal. La evolución de las lesiones llegó hasta constituir nódulos angioblásticos, como en la verruga humana cutánea, originada en el conectivo intersticial, en donde se había depositado la materia infectante; creada a expensas de los septa hasta alcanzar la superficie, engrosando la albuginea y dando lugar a sinequias entre las capas escrotales, algunas veces, y quizá ello dependa, de la cantidad o calidad del virus o de la resistencia del animal. Con las Bartonellas inyectadas en el peritoneo del cuy se produce también esta reacción exuberante sobre el testículo y el epididimo. *Bueno será recordar aquí que el fenómeno con las distintas especies de rickettsias, no posee especificidad absoluta. Que hay cepas de tifo menor mínimo que se comportan negativamente y que en cambio otras de tifo mayor a pedículos si lo dan. Es por consiguiente inconstante y aplicable solo cuando se considera número apreciable de animales de experiencia.*

III

LOS EXANTEMAS

Hasta ahora, en el desarrollo de nuestro tema, no hemos considerado sino aquello que podía justificar la aproximación en que estamos empeñados; conviene encararnos a la mayor dificultad, con la que se establece o parece establecerse, la máxima oposición entre el botón verrucoso y la eflorescencia tífica, la valla anatómica insalvable que, en todo tiempo, desde que por vez primera fuera descrito el mal peruano, señala junto con la anemia la genuina esencia de la Fiebre de verrugas.

Conocidísimo es el aspecto macroscópico del mal: el nombre de verruga mular, nodular y miliar alude al tamaño y al sitio de la formación. Podríamos, añadir otras designaciones cuando, además de las descritas por los clásicos, se extienden en placas de relativa ex-

tensión comprometiendo varias papilas; o cuando uniformemente todos los elementos eruptivos en rojo vivo indican, como lo comprueba el exámen microscópico, hemorragia entre la epidermis y el mismo botón verrucoso. U otras formas, cuando veamos que el aspecto sólido de color rosa pálido señala que no se ha verificado todavía la transformación del estado histocitario en el angioblástico.

SALAZAR, ODRIOZOLA, ARCE, STRONG, etc. insisten sobre la morfología de la verruga y en sus escritos deben leerse los caracteres distintivos. Nosotros, para el fin que perseguimos, recalcamos únicamente que comparando estados evolutivos idénticos, miliares, mulares o nodulares; radiquen donde quieran, engastados entre las papilas epidérmicas sin gran desarrollo; o ampliamente exuberantes y cubiertos por un casquete delicado de células epidérmicas, a veces roto para dejar pasar la masa sangrante y fungosa; o más o menos libres en el conjuntivo subcutáneo; o finalmente, como muchos sostienen, ubícuos, en los órganos, todos ellos poseen histología propia e inconfundible. Representa el grado más avanzado de prosaplasia de un solo elemento o fuente original, la célula de mesénquima, que evoluciona —desconocemos la causa— hasta el angioblasto y después hasta el fibroblasto.

El concepto moderno del botón verrucoso tal como en el día es aceptado con ligeras variantes, que más se refieren a casos particulares y a la distribución de los elementos, es debida a HENRIQUE DA ROCHA LIMA. Siendo la *descriptio princeps*, justo reproducirla. Dos son los trabajos del eminente investigador. Uno, en colaboración con M. MAYER y H. WERNER publicado en Muenchener Medizinische Wochenschrift, 8 de abril de 1913 y otro presentado a nombre propio a la XVI sesión de la *Deutsche Pathologische Gesellschaft* en Marburg, 31 de marzo a 2 de abril de 1913. Contiene el primero de los trabajos la relación de las experiencias a que dió lugar la llegada al *Seemannskrankenhaus de Hamburgo* de un marinero infectado en el valle del Rímac, que había sufrido Fiebre grave por dos y medio meses, que no fué influida por la quinina, desapareciendo espontáneamente. Quince días después de su salida del Hospital de Lima enfermó con fiebre parecida a la anterior, en el curso de la cual se produjo una erupción en las piernas. Las verrugas persistieron por cinco meses de 16-VII-1912 a 7-XII-1912, fecha en que ingresó al Hospital de Hamburgo. Sufrió de malaria intercurrente, curada con medicación quínica. Los nódulos aparecieron en brotes casi diarios, suministrando material infectante para inocular cinco monos, un *Cercopithecus* y cuatro *Macacus rhesus*, por escarificación de los párpados y base de la nariz. El período de incubación de la enfermedad experimental disminuyó de cuarentaicinco días el primero, a treinta-

icuatro y veintiuno en los pasajes siguientes, debido sin duda a exaltación de la virulencia.

Hay en esta publicación un párrafo sumamente interesante en que textualmente se dice: "*La fiebre observada en Lima y que se presentó en dos episodios fué tifoide (Typhusänliche)*; no hubo aglutinación para el B. typhosus ni a los para thyposus A. y B.

Refiriéndose la segunda publicación a la histología de la verruga, conviene conocerla detalladamente porque allí se la trata con toda amplitud y también porque es menos conocida que la primera, reproducida en La Crónica Médica. "La anatomía patológica de la verruga ha sido investigada a menudo, pero difieren los resultados, y no poco unos de otros, evidentemente por insuficiencia cualitativa o cuantitativa del material".

"Hace poco en Hamburgo, MAYER, WERNER y yo, observamos con precisión un caso en el Hospital del Instituto de Enfermedades Navales y Tropicales, encargándome yo de las investigaciones histológicas lo que me da oportunidad para emitir juicio sobre la textura de estas interesantes tumoraciones infecciosas, revisando el material de distintos casos que ya poseía el Instituto.

"Intento fundar mi opinión particular de estas formaciones con ayuda de preparaciones, dibujos y fotogramas. En otro lugar seré más extenso. Debo advertir que sólo tuve ocasión de examinar nódulos cutáneos. A juzgar por la literatura pertinente, no hay distinciones principales entre estos y los nódulos de los órganos internos".

"Los tumores de ordinario se presentan como efflorescencias pequeñas, lenticulares, rojizas, que sobresalen en la piel como hemisferios. Varía su tamaño desde el de una cabeza de alfiler hasta el de una nuez, el color desde el claro de la frambuesa hasta el rojo de la cereza; la consistencia es elástica y no muy firme. Además de los nódulos visibles, se encuentran también otros, situados a mayor o menor profundidad y que sólo pueden reconocerse por la palpación. Tanto estos como los superficiales están bien limitados del ambiente normal, lo que corresponde a una ausencia de inflamación perinodular. En efecto, microscópicamente, los nódulos son neoformaciones limitadas con precisión de la vecindad, infiltrada poco por linfocitos".

"Según la edad y el sitio la estructura presenta aspecto distinto, con lo que se explicarían, en parte, las diferencias que se hallan en la literatura".

“El proceso fundamental en la formación de las verrugas es una proliferación de elementos vasculares”.

“Los pequeños nódulos, recientes, se componen de vasos neoformados, que yacen en un conectivo edematoso. Puede éste ser muy pobre en células; contiene, en cantidad variable, elementos linfocitarios, entre los cuales, unas pocas células plasmáticas. Los leucocitos polimorfos de ordinario son escasos, aún cuando casi siempre estén presentes; pero, especialmente en los nódulos en regresión pueden ser muy numerosos. *Parece que los leucocitos no pertenecen al cuadro de la verruga, sino que representan un proceso secundario.*

“Los vasos neoformados no corren hacia la superficie, como en los granulomas cutáneos, sino que se entrecruzan en todas direcciones. El tamaño y la riqueza protoplasmática de las células endoteliales no corresponde en general, con el calibre de los vasos. A menudo es muy pequeño éste y rara vez mayor que el del tejido de granulación común; de manera que los nódulos pequeños, o sea a la mayoría no conviene la designación de *“granuloma telangiectodes*. Seccionados los vasos más delegados al través se observan dos o más núcleos. Aún cuando la pared consta de una capa de células, a poco aumento, por su relativo espesor semejan arteriolas. Con frecuencia se ven mitosis nucleares. Con el Giemsa el tejido conjuntivo edematoso, próximo a los neovasos, se colorea en rojo rubí y en los demás en rosa; por tal razón las células endoteliales tumefactas *resaltan teñidas en azul puro y en ellas se encuentran repartidas inclusiones clamidozoicas de las que más tarde me ocuparé”.*

“A los indicados componentes del tejido verrucoso se agregan otros que merecen atención especial. Son células fusiformes y alargadas que según la edad o situación del nódulo se muestran en número y disposición varía entre los vasos proliferados. Según la literatura que he conseguido, son estos los elementos que ESCOMEL llamó células verrucosas y ya descritas por todos los autores que se han ocupado de la histología de la verruga DAUNON, CORNIL y RENAUT IZQUIERDO, TAMAYO, HERCELLES, BIFFI, BINDO DE VECHI, como conjuntivos-fibroblastos. Se encuentran diseminados muchas veces entre los neovasos, tanto que el nódulo entero es bastante homogéneo ofreciendo un aspecto no desemejante a fibroma, por lo que se comprende la inexacta designación de fibrosarcoma según CORNIL y RENAUT. Lo que se hace aún más comprensible, según mi experiencia por el modo de fijación que ejerce influencia considerable sobre las imágenes microscópicas de este tejido”.

“La razón de la semejanza de los nódulos con el fibroma o fibrosarcoma se encuentra en el pequeño calibre de la mayoría de los neovasos y en la correspondencia morfológica de los endotelios con las “células verrucosas”. Con un fijador que contraiga mucho estos pequeños capilares, pasarán inadvertidos puesto que su luz es difícil de reconocer; sus endotelios, próximos a las células verrucosas, dan al nódulo la mencionada apariencia de tumor uniforme. Todas las células fusiformes son consideradas como elementos conectivos jóvenes y el tumor designado, por consiguiente, como fibroma. Dicha imagen no es enteramente idéntica a la de los nidos celulares y tejido compacto de los nódulos grandes, sobre las que pronto disertaré”.

“En cuanto a considerar la mayoría de los nódulos verrucosos como granuloma telangiectodes, digamos que en verdad son comparables a fibromas o a fibrosarcomas, pero no a angiomas”.

“La opinión, compartida por todos los autores, de que las células verrucosas son fibroblastos no la acepto. *La conducta especial, morfológica y tintorial de estas células confrontada con células endoteliales de los neovasos, en el material investigado por mí, obliga por su claridad a conceder equivalencia histogenética a ambos elementos*; porque hay una perfecta congruencia entre ambas especies no sólo en las preparaciones insuficientemente fijadas sino en aquellas que, con todo cuidado, se ha colocado el material conservado en líquidos fijadores apropiados, que demuestran la estructura y las afinidades tintoriales de núcleo y protoplasma. En las preparaciones teñidas con el *Romanowsky - Giemsa* — se obtiene especialmente la igualdad de estructura y color del protoplasma, pues no hay ninguna otra célula en el tejido que acepte igual tonalidad. Aun la indicada coloración rojo rubí de los tejidos en contacto inmediato con los vasos se encuentra en las llamadas “células verrucosas”. Con la mencionada coloración se demuestra mejor la íntima relación de las células con las paredes capilares de las cuales proceden. Todos los estados intermedios entre las yemas celulares que parten de las paredes de los vasos y las células fusiformes libres pueden observarse con facilidad. De estas células fusiformes aisladas, en varios sitios, hay algunas que son paralelas dando la imagen de capilares pequeños. Las células verrucosas en realidad angioblastos, se unen ordinariamente unas con otras por delicadas prolongaciones y también con las paredes vasculares formando de esta manera una red irregular de amplias mallas entre los vasos. Cuando hay una fuerte infiltración linfocitaria del nódulo puede ser difícil de reconocer dicha estructura. Existen to-

das las transiciones posibles entre los nódulos pequeños y los grandes que ahora deseo describir. Ya a aumento débil se verifica el aspecto característico. Se ven tumoraciones de límites netos en las que existen porciones oscuras, compactas distintas de las zonas de estructura menos espesa. Se componen de células grandes, apiñadas, con núcleo medianamente rico en cromatina, vesicular, de gran tamaño y cuyo cuerpo protoplasmático es alargado y ancho. Tales células, de ordinario, no son paralelas sino dirigidas en todas direcciones; por eso las dimensiones y forma aparecen más irregulares de lo que son en realidad. Los núcleos de muchas células están en mitosis. Recuerda el cuadro mucho los sarcomas de células polimorfos. Tan apiñadas se encuentran, a menudo que no se reconoce ninguna sustancia intermedia en las preparaciones con hematoxilina-eosina, simulando un complejo celular epitelial. Con otros colorantes se tiñen, en las células, fibrillas excesivamente tenues que con la fucsina se colorean en rojo, con el Mallory en azul, con el Giemsa en rojo rubí”.

“Además se observan en las células numerosas formaciones vacuolares, de preferencia en la periferia del protoplasma y que se comportan negativamente con toda clase de métodos tintoriales, para la grasa, el glucógeno y la hialina”.

“Como tales células muestran una tendencia a formar vasos pues se disponen a manera de endotelios en torno a un *lumen*, y en todo punto semejan angioblastos, creo que parte de las vacuolas son expresión de aquella tendencia, a saber, encorvarse para constituir con sus cuerpos celulares conductos. La mayor parte de las vacuolas, claramente intercelulares, parecen ser nada más que consecuencia de la impregnación edematosa del tejido fibrilar intercelular. *La masa de tejido compacto y nidos celulares han de considerarse como tumoración proliferante de angioblastos.* Entre las zonas compactas se halla tejido fibrilar edematoso, en el que se disponen vasos y angioblastos linfocitos y leucocitos con la misma disposición que en muchos de los pequeños nódulos juveniles. Aquí las fibrillas conectivas son más raras, lo que verosimilmente puede atribuirse a que, con el crecimiento del nódulo, no se multiplican. Habiendo dudado algunos autores de la existencia de una red conjuntiva y aun atribuyendo B. DE VECCHI, a lo que parece, que se confunden con sombras de glóbulos (*Blutkoerperchenshatten*), afirmo decididamente que con técnica apropiada y de modo indudable se puede comprobar el conjuntivo fibrilar, en el que también hay fibras elásticas”.

“En los grandes nódulos cutáneos el edema se acusaba más que en las pápulas jóvenes, mientras que en los nódulos subcutáneos el edema es poco y muy fuerte la infiltración linfocitaria. El material de que he dispuesto no me autoriza a juzgar si es de regla la diferencia entre las tumoraciones superficiales y las profundas”.

“Por lo dicho, en los tumores verrucosos grandes se distinguen cuando menos dos zonas una: que compacta, con la mayoría de los métodos colorantes resulta oscura y otra intermedia, más o menos extensa y clara. Con frecuencia se distinguen unas de otras precisamente, aunque también a veces, hay transiciones entre unas y otras. Los sitios de transición poseen principalmente las mismas células que las regiones oscuras, o sea angioblastos con núcleo inalterados o con figuras carioquinéticas, pero cuyo protoplasma es muy claro o no se tiñe y muchas veces está fuertemente hinchado. Otras células se redondean y dividen mitóticamente; de ellas se originan pequeñas células semejantes a los grandes mononucleares de la sangre. De ordinario esto se opera en las mallas de la red fibrilar conectiva edematosa, en la cual se encuentran, además los linfocitos, macrófagos con eritrocitos y restos celulares ingeridos. No cabe duda que las células pequeñas y redondas (macrófagos?) proceden de los angioblastos; por el contrario no puede emitirse juicio seguro sobre la relación que hay entre estos elementos y los linfocitos. No hay relación espacial estrecha entre los linfocitos y los vasos del nódulo verrucoso. Faltan células plásmáticas en el tejido, o mejor dicho cuando las hay y en número están sólo en la proximidad del tejido conjuntivo, en relación directa con el tumor. Con la coloración de Giemsa se puede obtener entre la porción conectiva y el tejido fibrilar propio del tumor una diferencia de tonalidad, como la descrita entre el tejido conjuntivo de los nódulo pequeños y la de los angioblastos. Con todos los otros métodos colorantes, incluso con la tionina fenicada fuertemente metacromática, falta dicha diferencia”

“Por el contrario, y no con rareza, se encuentran células cebadas aisladas en las distintas partes de la verruga. Igualmente se ven eritrocitos aislados entre las células, o en el interior de los vasos, o en gran cantidad y libres en las zonas edematosas. Vasos, cuyas paredes se compongan exclusivamente de células endoteliales, se encuentran en las regiones claras y edematosas, casi exclusivamente. No puedo compartir la opinión de B. DE VECCHI acerca de que los macrófagos con hematíes representen el rasgo característico de la verruga, por que en otras enfermedades infecciosas abundan, y porque tales células en la mayoría de los nódulos examinados por mi, faltaban o eran muy escasas.”

"No he visto células gigantes lo que me explico evidentemente, por no haber examinado tumores de los órganos internos, en donde se hallan más aquellos elementos."

"A pesar de emplear distintos métodos bien comprobados (inclusive el Romanowsky-Giemsa, el Gram, el Levaditi y la coloración del bacilo tuberculoso) no he visto bacterias ni protozoarios".

"Más en el interior de muchas células endoteliales, tanto en las que revisten los vasos, como en los angioblastos proliferados en tumoración, he hallado acumulaciones mal limitadas de gránulos finísimos que se observan sólo con el Giemsa y el Levaditi. Recuerdan por su tamaño, forma y composición los Clamidozoarios del Tracoma, del Moluscum contagiosum, de la Viruela aviaria (Vogelpocke) y otras enfermedades. Por otra parte pueden excluirse, con gran verosimilitud, la idea de que se trate de núcleos degenerados o de granulocitos fagocitados. En otro lugar informaré de esto con mayor extensión".

"Además de las estructuras indicadas en la Verruga peruana, se nota en los nódulos superficiales una propensión fuerte hacia las formaciones cavernosas, de modo que la superficie de ellos posee marcada constitución. Los vasos de paredes delgadas y de distinto calibre se hallan próximos y repletos de sangre y sus paredes consisten sólo de la capa endotelial. El tejido edematoso entre ellos contiene algunas yemas capilares, leucocitos y eritrocitos en cantidad variable y la capa más superficial está de ordinario inundada de sangre. Los vasos se forman a expensas de las células de las regiones compactas, las que como dije tienen la propiedad de producir en todas partes un lumen vascular. Hacia la superficie aquellos son siempre numerosos y amplios y finalmente el tejido compacto ya no sigue tal, sino que se ha transformado en zonas cavernosas. Ciertamente, a ellos llegan los vasos de zonas claras, en las que hay algunas grandes aunque en menor número".

"Resumiendo : los nódulos verrucosos se componen de brotes vasculares, vasos sanguíneos y de un tejido conjuntivo, más o menos edematoso o hemorrágico e infiltrado con linfocitos (eventualmente con leucocitos) y cuya cantidad y disposición relativa en los distintos nódulos, o en los distintos sitios del mismo nódulo, ofrecen grandes variaciones, tantas que presentan ora aspecto granulomatoso, ora sarcomatoso, mixomatoso o angiomatoso y hasta cavernoso".

"De las afecciones conocidas son los granulomas telangiectásicos, en especial los casos descritos por KONJETZNY, los que mayor analogía tienen en la verruga. Indudablemente el angiofibroma

cutis circumscriptum contagiosum del Brasil meridional, estudiado por BASSEWITS, investigado histológicamente por AUSTREGESILLO, UNNA, JEANSELME y en el Instituto de Aschoff por BENNEKE es un proceso vecino. Tanto por la descripción de estos autores, como por mis casos humanos de Botriomicosis los procesos, histogénicamente emparentados, no parecen iguales, sobre todo porque en los granulomas telangiectásitos el rasgo característico es la formación de vasos y en la Verruga la proliferación de células endoteliales”.

Cuando en 1913 describimos (J. ARCE D. MACKEHENIE y R. RIBEYRO) el granuloma que la inyección de material infectante (nódulo verrucoso) producía en el testículo de conejo nos expresamos en los términos siguientes: “Neoformación desarrollada a expensas del tejido conjuntivo intersticial, que disloca los tubos seminíferos, los atrofia o los hace degenerar. Consta esencialmente de angioblastos polimorfos que en su mayor parte y de modo evidente, constituyen capilares. La sección de uno de estos, siguiendo el eje longitudinal, deja ver una doble hilera de elementos fusiformes con núcleo cilíndrico y alargado que resaltan en la luz del vaso. El núcleo, convenientemente teñido ostenta una red laxa de cromatina y uno o dos nucleolos. Hay capilares que parecen terminar por puntas protoplasmáticas, yemas o brotes de acrecentamiento. En un corte perpendicular se ve que dos o tres células limitan el vaso que es siempre estrecho. Los capilares, algunas veces paralelos y muy juntos, forman por lo general un retículo cuyas mallas están ocupadas por otras células en longitud igual a las fusiformes; pero con mayor grosor, de naturaleza fagocítica. En su protoplasma se advierten leucocitos polinucleares fáciles de reconocer, esférulas de cromatina, ora aisladas de diámetro superior a 1 micra, ora menores casi pulverulentas. A las dos categorías de elementos por sus reacciones tintoriales damos el mismo valor endotelial. Hallamos además: linfocitos que infiltran las inmediaciones, pero sin formar manguitos perivasculares, leucocitos libres o incluidos y glóbulos rojos extravasados. Toda la masa se insinúa entre los elementos nobles—los túbuli—los comprime, deforma y necrosa”.

La obra de STRONG y colaboradores, en que refieren los resultados de sus investigaciones sobre Verruga fué publicada en 1915. En lo que respecta al granuloma humano aseveran que: “Las lesiones precoces consisten en vasos sanguíneos recién formados que yacen en el tejido conectivo que, al aumentar de tamaño la lesión se vuelve edematoso. Las áreas de edema bien desarrolladas, frecuentemente son pobres en células, aunque se presenten en diferentes estados de la lesión, número variable de linfocitos, células plasmáti-

cas grandes y leucocitos polimorfonucleares. La pápula incipiente es rica en sangre y usualmente hay células hemáticas libres. Muy numerosos los vasos neoformados; su rasgo característico es el pequeño calibre en comparación con la gran cantidad de protoplasma de las células endoteliales. Estas, en algunos casos, forman más de una capa y de seguir la proliferación de las que están por fuera del vaso. Algunas veces dan la apariencia de haberse ocluido un capilar, resultando tumefacción y proliferación de las células endoteliales. Los núcleos, en ocasiones, se encuentran en mitosis. Cuando la lesión progresa hay proliferación activa de estos angioblastos, dando nacimiento a grandes islotes de células apiñadas en las que la luz de los pequeños vasos sanguíneos es comprimida e invisible. Sólo unas cuantas fibrillas pueden demostrarse entre las células. En estas áreas y en la periferia es posible revelar un corto número de verdaderos fibroblastos. Prevalece el tipo celular de angioblasto en el nódulo verrucoso incipiente. Otros autores con excepción de DA ROCHA LIMA y COLE, estiman que en el nódulo dominan los fibroblastos. DOUNON e IZQUIERDO relieván el hecho de que la estructura del nódulo semeja tejido sarcomatoso. ESCOMEL asigna carácter específico a dichas células y las llama células verrucosas. BINDO DE VECCHI insiste en que son simples fibroblastos mientras que COLE las designa como células plasmáticas. El estudio cuidadoso de las lesiones iniciales convence de que son verdaderos angioblastos, opinión sostenida también por DA ROCHA LIMA. Esto parece aun más claro al estudiar las reacciones colorantes y comparar sus reacciones con las de las células endoteliales de los pequeños vasos hemáticos y estudiar el desarrollo de las lesiones. En ninguna otra condición se encuentra proliferación tan característica y notable de los endotelios vasculares como en la hallada en los nódulos pequeños, siendo el rasgo particular distintivo de otros procesos patológicos. En las lesiones antiguas, los fibroblastos invaden los islotes de angioblastos depositando fibrillas de colágeno entre ellos. Por tal razón los nódulos simulan una estructura sarcomatosa. La Verruga, por consiguiente, constituye un granuloma especial, caracterizado en sus estados primarios por la formación de neovasos sanguíneos en un tejido conjuntivo edematoso y por una proliferación marcada de células angioblásticas, formando masas o islotes de elementos apretados por la invasión de linfocitos, células plasmáticas y leucocitos y, cuando la lesión es avanzada por la formación de fibroblastos y depósito de fibrillas colágenas."

"La cantidad de tejido conectivo varía grandemente en las diferentes lesiones, así como también sus caracteres. Por métodos colo-

rantes apropiados, algunas veces, pueden demostrarse fibras elásticas. En los nódulos antiguos el número de largas células fusiformes es mayor, dando entonces la apariencia de fibrosarcoma. En las lesiones pequeñas y en las más grandes varía el número y calibre de los vasos sanguíneos e igualmente el número de las células hemáticas libres. De ordinario, la cantidad de edema es más considerable en las lesiones grandes; sin embargo, en los nódulos subcutáneos la infiltración linfocítica es más marcada. Con frecuencia desaparece el epitelio sobre las verrugas mulares y se cubre la superficie con un coágulo, más o menos organizado que contiene fibrina en cantidad variable, leucocitos polimorfonucleares y células redondas. También hay bacterias. Tales lesiones por debajo de la sangre extravasada poseen estructura cavernosa. El tejido conjuntivo, edematoso, en las mismas áreas está atravesado por vasos sanguíneos de paredes delgadas y de tamaño variable; se presentan allí igualmente, y con frecuencia, hemorragias pequeñas. Por eso en las diferentes lesiones el aspecto semeja fibrosarcoma, mixosarcoma o angioma, lo que explica en parte las diferentes descripciones de otros investigadores. Aparentemente ninguno de los estudios histológicos se basó en abundante material. Usualmente se estudió material escaso e individual, o el informe se hizo por el estudio de unas cuantas piezas de tejido obtenido de un caso que ocurrió a distancia."

"Solo en una de las lesiones se encontraron células gigantes. Evidentemente era ya muy antigua y en ella había entremezclados islotes de franjas de epidermis cornificadas en el tejido nodular. En esta ocasión alrededor de los islotes de epitelio desintegrándose se agrupaban células gigantes de cuerpo extraño. Otras observaciones relativas a la presencia de células gigantes se explicarían por esto, aun cuando ya se ha indicado la frecuencia con que se confundió tuberculosis con Verruga."

"No se encontraron células plasmáticas en las áreas granulomatosas, pero cuando se presentaron vióseles particularmente en la periferia de las lesiones y, algunas veces, en el tejido conectivo edematoso. Se observaron, ocasionalmente, células cebadas en las preparaciones. Hemos recalcado que la célula prevalente que constituye la porción compacta de los nódulos de la fase activa es el angioblasto. Este es más o menos aplanado, con núcleo grande, vesicular, oval y no se tiñe intensamente, siendo moderadamente rico en cromatina y, a menudo, en mitosis. A veces se encuentra que las células están en varios estados de degeneración. ESCOMEL las llama células verrucosas y a ellas alude COLE considerándolas como células de los capilares linfáticos o células plasmáticas. Numerosas células endoteliales,

fagocitando glóbulos rojos y restos nucleares, se ven en los tejidos; han sido descritas por DE VECCHI como globulíferas."

STRONG no pudo comprobar la presencia de microorganismos en los nódulos intactos de la piel. Cuando habían perdido las verrugas las capas epidérmicas si vió bacterias y unos cuantos Blastomicetos en las porciones superficiales. El mismo autor dice que la Verruga desarrollada en los monos, por escarificación de la región superciliar es muy semejante a la humana : "Las lesiones, estudiadas a los seis días de su aparición, consisten en una masa de tejido vascular con alto grado de proliferación endotelial. Los vasos sanguíneos son irregulares y tortuosos, y en su mayor parte considerablemente más grandes que los capilares normales. La superficie endotelial de los vasos se hace irregular por la prominencia de las células. No obstante esto, los elementos no se limitan a circunscribir vasos sanguíneos, sino que se distribuyen en mayor o menor cantidad por el tejido; numerosas son las figuras mitóticas. El citoplasma, frecuentemente, contiene una area a veces grande y aparente, que se tiñe con la eosina. Para nosotros indica una anomalía en la región del centrosoma. No sabemos si ello corresponde a la estructura que MAYER considera como Clamidozoario. Hay pequeñas hemorragias entre los vasos y mayor grado de infiltración por polinucleares, más de lo que se vé en las lesiones humanas. Sobre la masa de tejido la piel parece tensa, pero a las dos semanas de la primera erupción, nada anormal ofrece; las lesiones presentan considerable número de fibrillas colágenas mezcladas con el tejido vascular. Entonces, la infiltración leucocitaria es mucho menos pronunciada, más el endotelio irregular y engrosado persiste en los vasos. Se necrosa la epidermis, se ulcera y a veces se producen marcados cambios, probablemente de naturaleza secundaria : Penetración del epitelio en algunos puntos y degeneración hidrópica, fuerte conformación de vesículas microscópicas. Rasgo notable en este estado es la fagocitosis, habiendo células distendidas con cuerpos redondeados, restos celulares, verosíilmente. Una proporción considerable de las células endoteliales contienen inclusiones hialinas, tangibles con la eosina."

Las alteraciones testiculares difieren de las dadas por nosotros : "Las lesiones producidas por el virus tienen ciertos puntos comunes con las humanas, pero difieren, en los estados observados más de aquellas, que éstas de las del mono. Son multicéntricas y ello se debe evidentemente a la manera de esparcir el virus : inoculado en suspensión. Los vasos sanguíneos, proliferan aun cuando es menos característico que en lo humano y en lo del mono, obscurecido por el prominente proceso exudativo. La porción central de la lesión consis-

te en tejido necrótico infiltrado totalmente por leucocitos, en su mayor parte desintegrándose. Alrededor hay una zona de tejido vascular cruzada por los leucocitos emigrantes. En la periferia de la lesión existen áreas infiltradas principalmente por células linfoides y plasmáticas y por, polinucleares en corta cantidad. Se ven unas cuantas células gigantes de preferencia rodeando las masas de pigmento que puede haber sido introducidas con el material inoculado. Una lesión extirpada a los 47 días de inyección y mas o menos a las 5 semanas de ser palpable, mostraba focos de células linfoides en el seno de tejido fibroso.

Toda traza de proliferación vascular había ya desaparecido. Por consiguiente, las lesiones del mono y del conejo presentan proliferación vascular, pero la del primero es muy semejante a la del hombre. En el mono hay considerable infiltración de leucocitos y con la erosión de la piel por el frote aumenta. De otro lado, en el conejo, la infiltración celular y los focos de necrosis constituyen caracter más marcado con la proliferación vascular".

Nótase que para nosotros, como antes para DA ROCHA LIMA, la multiplicación de células endoteliales o angioblásticas señalaba la esencia del proceso verrucoso. Las necrosis que se observan en las verrugas pertenecen al período final, cuando se marchita el botón y se acompañan de oclusión de los vasos sanguíneos por trombosis o por multiplicación de histocitos, así reconocidos más tarde. Las necrosis focales muy posiblemente se debieron, en las experiencias de STRONG a contaminaciones, porque justamente *el rasgo distintivo de la Verruga es la proliferación viváctima de los elementos histocitarios (angioblastos) sin que haya hasta la fecha proceso alguno que le sea comparable.*

Subrayamos que en este primer período de observación, careciendo los investigadores de cultivos puros del germen causal —algunos lo negaban o lo suponían ausente de los verrucomas— apelamos simplemente a la verruga que servía de antígeno por lo que hasta podía pensarse —objeción que nosotros mismos consideramos plausible— que el granuloma conseguido carecía de especificidad, significando sólo una reacción del conjuntivo a la introducción de tejidos homólogos o heterólogos. Nuestras dudas, tácitas, se disiparon pensando de un lado en la histología peculiar de la formación y de otro en los numerosos casos de insuceso que manifestaban ostensiblemente cómo la materia extraña *per se* no engendraba el tejido granulomatoso propio al ser esterilizado convenientemente o al atenuar la virulencia de la noxa por diversos procedimientos; demostrando que lo inyectado era fácil-

mente aniquilado por las defensas orgánicas del animal cuando faltaba un agente vivo. Fueron necesarios los estudios de BATTISTINI y NOGUCHI cultivando Bartonellas e inoculándolas a fin de disipar todas las dudas respecto al agente; pero la textura de los verrucomas, obtenidos tanto como la misma verruga, como con el germen aislado, equivalen fundamentalmente y las pequeñas diferencias que se advierten, consistentes en el mayor o menor número de células hemáticas o en el predominio de tal o cual forma celular conjuntiva, se debe seguramente al estado en que se practica el exámen, asunto del que hablaremos en seguida *in extenso*.

En la evolución del concepto acerca de la constitución anatómica del exantema carriónico tenemos que distinguir un primer período al que llamamos *fibroblástico* que dura hasta 1913 porque en él se asimilaba el peculiar aspecto del botón al fibroblasto y que, para algunos, llegaba hasta simular un sarcoma o fibrosarcoma.

El segundo, por el influjo de H. DA ROCHA LIMA es el *angioblástico*, que contó con numerosos adherentes hasta el día, al principio *nosotros mismos*, BATTISTINI, WEIS, NOGUCHI, MARQUEZ DA CUNHA y MUNIZ, y cuantos aun en reciente época tratan de Verruga.

Mas siendo absolutamente necesario ligar los estados por los que atraviesa el botón, desde que se origina hasta que se marchitaría irracional imaginar que cada especie celular que allí se encuentra evoluciona por su propia cuenta, independiente de las otras y siempre con igual aspecto, *usque ad finem*, enunciamos en 1930 un *concepto histocitario* que se refuerza y completa con el material experimental que en años posteriores adquirimos. Dijimos entonces que a partir del histocito que caracteriza la primera etapa de reacción adventicial se pasa por transiciones con los cuadros intermedios que son de presumir, al período de estado probablemente el más largo de los tres en duración y que corresponde a la simbiosis apuntada por KUCZYNSKI, aunque en el Tifo sea muchísimo más breve que en la Verruga peruana. De éste, el *angioblástico*, por trombosis vascular, proliferación de fibroblastos, de los que verosímilmente algunos descenderán de los antiguos habitantes del conectivo ambiente y otros representan la transformación del mismo histocito, a lo que se añade la exudación de numerosos granulocitos, muchos eosinófilos, se llega al período final o de desprendimiento del nódulo. Sería interesante reconocer si en esta época terminal hay eosinofilia hemática, o si como acontece en otros procesos es de origen puramente local.

Las recientes indagaciones permiten delinear el árbol genealógico de las diferentes especies conectivas; más todavía, conectar las ramas hemática y tisular con un elemento ancestral que representaría el tronco de la copiosa familia. La escuela de ALEJANDRO MAXIMOW y la de ADOLFO FERRATA cuenta con numerosos adherentes, no solo por el paciente estudio del organismo, de embrión a adulto, sino por la interpretación relativamente fácil de los explantados en los que por cambio del ambiente, por ejemplo de un órgano linfoide se consiguen células mieloides.

La repugnancia que hubo en aceptar la teoría unicista se atenuaría reflexionando en que los distintos elementos de un organismo desarrollado sean células nerviosas, glandulares, gónadas, fibras del cristalino, cartílago, hueso con su médula, etc., proceden de una célula femenina que recibió el impulso evolutivo de un corpúsculo de cromatina masculino. Luego, los adversarios de la teoría, *a fortiori*, están precisados a admitir que, por lo menos, durante un período considerable se realizaron dichos cambios de estructura y de función. Y para restringir este concepto evolutivo han de creer que se interrumpió bruscamente la *tendencia prospectiva* de las células. El desarrollo de focos de tejido mieloides en un órgano linfoide o viceversa no se puede explicar sino o por el transporte y colonización de los elementos correspondientes en sitio que funcionalmente les es opuesto o por la transformación de células estaminales que allí existían en vida atenuada.

Empero para que se efectuara la primera posibilidad, como cuando por ejemplo en una tiroides la metástasis es tal que para constituir laminillas óseas con elementos medulares incluidos habría de suponerse no ya células medulares solamente sino todo un complejo arquitectónico que es imposible pase por los vasos, sería necesario decir, aceptar emigraciones en masa de elementos heterogéneos. Resta pues como verosímil la segunda.

Por eso, para entender la patología de la Enfermedad de Carrion, la damos como necesaria y ascendemos hasta la fuente que produce los variados elementos hemáticos y conjuntivos que encontramos en los distintos cuadros clínicos, reuniendo en un haz *histohemolinfático* cuanto se produce heterotópica o heterocrónicamente en el mal peruano. Sentada esta premisa, y limitándonos por el momento al exantema, consideramos el siguiente esquema que en gran parte corresponde al de URTUBEY :

MESENQUIMA PRIMITIVO O EMBRIONARIO

CELULA MESENQUIMAL

HISTOCITO

MESENQUIMA EVOLUCIONADO

MESENQUIMA PERMANENTE
O RESIDUAL

Tejido conectivo

,, vascular

,, muscular

,, óseo

,, cartilaginoso

Parénquimas hemo-linfopoyéticos.

Célula mesenquimal

Histocito capaz de ulterior di-
ferenciación.

Y limitando la exposición de las posibilidades evolutivas, a lo referente a sangre y conectivo, trazamos el cuadro siguiente:

HISTOCITO (CELULA MESENQUIMAL)

HEMOHISTOBLASTO HISTOHEMOCITO ANGIOCITO FIBROCITO

Eritrogonia

Monocito

Fibroblasto

Linfogonia

Mononuclear y
transicionalOrganos hemo-linfo-
poyéticos y sangre

Sangre

Tejidos

Ha de precisarse el significado de los términos a fin de evitar confusiones, pues la recargadísima sinonimia alcanza ya excesos vituperables. *La célula mesenquimática, progenitora*, difiere funcional y morfológicamente del *histocito* o *hemohistoblasto*, no fogocita, su núcleo es pobre en cromatina; por evolución da el *histocito*. Algunos autores la llaman *fibrocito*, aunque este apelativo inadecuado se presta, con facilidad, a que se la tome como equivalente a *fibroblasto* o *fibroplasto*, elemento que sí induce la formación de fibrillas colágenas, reticulares o elásticas propias al conjuntivo.

Creemos problemática la reversión o anaplasia del *angiotelio* (*endotelio*) en histocito, aun cuando regular número de autores la aceptan. Utilizando el almacenamiento (*Speicherung*) de colorantes, carmín lítico e isaminblau, vimos, con T. ESCAJADILLO, que los neovasos gozan de fuerte poder fagocitario, tanto de gérmenes como de hematíes y leucocitos, que, muy a menudo, estaban en grado variable de digestión intracelular. En alguna ocasión usamos el nombre de *histoendotelios* para marcar claramente la separación de estructura y función que los aparta de los capilares definitivos o terminales. Estos últimos constan de tenue lámina protoplasmática enrollada en conducto y en la que los núcleos diseminados resultan dentro de la luz vascular. En verdad, se ha señalado la ingestión por este protoplasma de microorganismos varios, estafilococos, estreptococos, etc. Tal vez sea simple fenómeno de adsorción y no corresponda a la granulopexia activa que los capilares del bazo, hígado, médula osea, ganglio linfático, ejercen y cuya causa es que sus elementos—*histocitos en potencia*,—no forman conductos cerrados; todo lo contrario la movilidad, la prontitud con que rompen sus conexiones, constituye la característica biológica.

Entre los *histocitos* y los *histohemocitos* (mononucleares, monocitos, transicionales) la distinción— en ello seguimos a A. FERRATA y M. SILBERBERG— es tópica y no fisiológica.

En lo que concierne al mal de Carrión hemos visto monocitos' en casos, parasitados por Bartonellas y mas especialmente en las células adventiciales. Dos clases de células ocupan sede incierta: las *células plasmáticas* y las *cebadas*. Hasta hace poco las primeras, según opinión casi unánime de los hematologistas, derivan de los linfocitos y hasta alguien acepta que su aspecto, según se originen de *linfoblastos* o *linfocitos*, difiere notablemente. Hoy, piénsase que el *hemohistoblasto* o *hemohistocito* las engendra directamente.

En cuanto a las *cebadas* hay tendencia a distinguir las hemáticas de las tisulares.

Con estas salvedades se comprende la fórmula esquemática que anteriormente (1930) enunciamos : *histocitomatosis-granulomatosa-angioblástica*, congruente al proceso carriónico. Primeramente y ya como manifestación ostensible, *histocitos*, después transformación de estos en *angioblastos*, con marcada tendencia a enrollarse, constituyendo conductos que dan al conjunto apariencia fenestrada o de panal. Quizás podría llamarse a dichos conductos —muchos unicelulares— no enchufados, independientes unos de otros *proangioblastos* o *protocapilares*. Las oquedades contienen al principio plasma; las formaciones lacunares de que hablamos DA ROCHA LIMA y NOSOTROS se ven al fin del segundo período y, según creemos se originan de otra manera. La *fibrosis* del verrucoma que se acompaña de trombosis e infiltración leucocitaria pertenece a la última etapa. La actividad del mesénquima residual y permanente se despierta por la noxa Bartonella, no limitándose a construir verrugas en la piel o a la reacción adventicial común a todas las especies tifo-carriónicas o a las mismas reacciones histocitarias, parcialmente angioblásticas observadas en distintos órganos (verrugas internas); sino que, multipotente ejerce funciones vicariantes, hemocitopoyéticas, cuando la médula ósea es casi aniquilada por el germen, sólo o asociado. *En los órganos hematopoyéticos pontenciales, ganglio linfático, bazo, hígado, conectivo, se realiza una eritropoyesis extramedular de tipo embrionario, megakloblástico*. Este tema de las metaplasias y su comparación correspondiente serán detallados en otra publicación.

Histológicamente, la tumoración de histocitos perivasculares a la que reputamos como mesénquima persistente proliferado, se dispone como una red en que los brazos protoplasmáticos de las células se anastomosan con los elementos vecinos. *En todo es comparable al mesénquima primordial humano*. Entre los elementos es indudable que existe el histoplasma que los inhibe, pues son autotróficos (URTUBEY). Vense también algunas células que, rotas las conexiones quedan libres mostrando poder fagocitario exaltado, o sea ingiriendo Bartonellas y restos. Se distinguen pues en el primer período a) *histocitos asociados en syncitium reticular y b) histocitos libres, redondeados*. Las células son coloidopéxicas, hemocateréticas, fijan grasas. “Los histocitos no son siempre células libres. En muchos casos afectan figura aplanada, endotelial o están reunidas con células semejantes en un retículo plasmodial análogo al del mesénquima primitivo” (URTUBEY).

El avivamiento del mesénquima origina elementos mesenquimales con la plena potencialidad biológica prospectiva de los tejidos embrionarios.

Si la interpretación que damos de las distintas etapas es justa, ha de haber verrugas cuya histología corresponda a una agrupación de histocitos en formación trabecular, y en efecto, dichas imágenes las hemos conseguido con la observación directa del material humano y también con el inducido experimentalmente en animales, tanto con la *Bartonella bacilliformis*, como con gérmenes agrestes que aislamos de la *Jatropha macrantha* y de la *Jatropha basiacantha*.

Hemos revisado, con este nuevo concepto, preparaciones hechas en 1913 de las que sirvieron para controlar histológicamente experiencias ejecutadas con J. ARCE y R. RIBEYRO y en las de un nódulo de carnero hallamos precisamente estas agrupaciones. La más importante cuestión de la Verruga peruana es la de determinar por qué la fijación, parcial o total, de gérmenes alrededor de los vasos con la proliferación encaminada o granuloma indica el éxito favorable. Y en seguida, por qué, en los vasos cutáneos se obtiene el granuloma máximo que, aún admitiendo la existencia de verrugas internas, demuestra que el sistema retículo histocitario no se desempeña en todo el organismo con igual vigor y que hay territorios especializados. Sin imaginar síntoma patognomónico de curación, el brote es estimado por todos los clínicos como buen presagio. Si insistimos mucho sobre los cuadros histológicos de la Verruga ello se debe a que ateniéndose sólo a las descripciones clásicas de angioblastosis, rechazaríamos las simples acumulaciones iniciales y, en puridad, importa al juzgar atenuaciones del proceso reconocer reacciones tórpidas, confundidas con otras inflamaciones, si no se estima indispensable la presencia en él de la *bacilliformis*.

En la génesis del verrucoma el punto de partida es la reacción adventicial de los conductos sanguíneos de la piel. Según donde recaiga la multiplicación, asas capilares interpapilares o vasos a mayor profundidad, plexos subpapilares o igualmente en los del conjunto dérmico se originarán los tres tipos de verrugas: *miliar*, engastada entre las papilas, de desarrollo limitado; *mular* que, al crecer exuberantemente contrae adherencias con la epidermis y a menudo la rompe apareciendo como fungus sangrante y *nodular*, levantando apenas la piel, dislocable con facilidad y que, con frecuencia, se disimula en el panículo adiposo.

Podríamos establecer otras variedades. Así entre la miliar y la mular hay una, frecuente, del tamaño de un gisante o las milia-

confluentes, dobles y agminadas o las necróticas. Este tema es puramente dermatológico y ahora estudiamos sólo el plan de organización, la histología patológica general.

El estado angioblástico se señala por la presencia de focos hemorrágicos junto a la masa proliferante de histocitos.

Juzgamos que los vasos capilares, emanados por gemmación de los preexistentes en la parte afectada, no originan la angioblastosis típica del botón verrucoso. En toda verruga coexisten dos formaciones endoteliales : una *simple elongación de los capilares antiguos con luz estrecha, permeable y debida a las yemas de acrecentamiento en conexión con la corriente sanguínea, y otra, absolutamente distinta de la anterior, derivada de la evolución in situ de los histocitos perivasculares*. El nódulo primitivo de células, en red más o menos laxa, gradualmente se transforma en elementos enrollados, de luz mínima, enchufados o no y que al principio, no contienen ningún elemento hemático; la presencia de glóbulos rojos dentro de sus cavidades es fenómeno consecutivo a la efracción de la masa endotelial que ya simulaba un angioma capilar vacío.

En escritos anteriores llamamos la atención acerca del *papel de la hemorragia* para el paso del *estadio reticular al angioblástico* y, por lo que hemos observado, es completo en las vecindades de la hemorragia; de manera que en una verruga de cierta dimensión experimentarán la transformación las porciones cercanas al foco extravasado, mientras que las más apartadas guardarán los caracteres histocitarios puros. Por consiguiente debe esperarse—y así en efecto sucede—que si la verruga posee gran tamaño, el aspecto cambiará de una zona a otra. Corolario forzoso de lo anterior, será pedir que, ausente la hemorragia, el verrucoma conserve los caracteres del primer estadio; y en efecto tal cosa aconteció en la tercera erupción del teniente G. de lo que hablamos varias veces y también en todos los verrucomas que no contengan hematíes intersticiales.

Que el origen de la verruga es la reacción adventicial nos lo muestran aquellos casos en que varias agrupaciones perivasculares conservan su independencia, evolucionando separadas, por cuenta propia y sin coalescencia. Fácil es concebir la fusión de los elementos celulares al multiplicarse en un espacio restringido. Las verrugas intraepidérmicas, por lo general miliares, tienen el aspecto de nódulos solitarios. Las que se desarrollan en la hipodermis y los granulomas del conectivo de los órganos que crecen sin coerción lo hacen libremente, en la medida que el impulso reaccional de la noxa les confiere. En ellas, sobre todo en las hipo-

dérmicas, el granuloma se descompone en nódulos secundarios porque el proceso afecta algunos capilares (arteriolas y venillas). "Propiedad característica de la irrigación de la piel humana es que no existe diferencia muy precisa entre las pequeñas arteriolas (arterias capilares de SPALTEHOLZ), los verdaderos capilares y las venillas (venas capilares). LEWIS emplea para todos estos vasos la designación de los "vasos más pequeños" y los distingue de las "arteriolas musculares" y las "venas profundas". El punto esencial es que las venillas, en la parte superficial de la piel, casi se encargan de la función de los capilares, del metabolismo, por ejemplo, (KROGH).

Entre los nódulos secundarios del botón, se halla conectivo laxo edematoso con células cebadas y células plasmáticas en número variable. *Bien que la reacción adventicial se muestra en extensiones considerables del organismo, sólo en algunos sitios preferenciales se efectúa el brote, tales los plexos subpapilares; las asas intrapapilares y los redes sanguíneas hipodérmicas.*

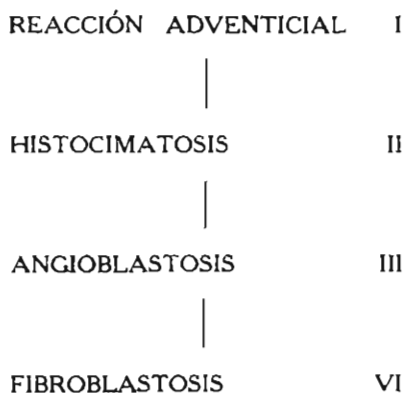
El granuloma cariónico se encuentra en nódulos en la piel; en otras regiones crece a lo largo de los vasos, como detallaremos en otra oportunidad.

Insistimos afirmando que en el verrucoma se observan dos modalidades de células endoteliales. Corresponde una, a simple proceso de alargamiento de vasos por el conocido modo de brotes o yemas de acrecentamiento, que cruzan por el conectivo laxo perilobular principalmente y cuyas cavidades comunican con el sistema vascular. Para esta formación intervienen los factores, normales o patológicos de desarrollo observados hasta en el adulto. Otro, y es el particular a la Verruga, consiste en un *retorno a la angioblastosis embrionaria*, que cesa precozmente en la especie humana (KROGH) y que es sustituida mucho antes del nacimiento, por el brote y la elongación de los tubos o conductos sanguíneos ya constituidos. De ahí la imagen de retículo o de esponja con oquedades libres, al principio, de elementos hemáticos. La hemorragia que señalamos, influyendo en el paso de un estadio a otro, sin duda proviene de los vasos preexistentes de la parte, o por lo menos de los recién formados, pero siempre conectados con la corriente sanguínea; más precisa la lesión vascular para precipitar el cambio, algo tardío—piénsese en la duración del exantema. La sangre extravasada se infiltra en el conectivo, disloca la verruga, o penetra en sus cavidades, muchas unicelulares, que anteriormente estaban vacías.

El componente hemorrágico, en ocasiones, prepondera a tal punto que la masa de hematíes y leucocitos supera en mucho al tejido granulomatoso, reducido a corteza de pocas capas celulares. *El retorno de los elementos mesenquimales a actividades angioblásticas embrionarias es, para nosotros, primordial y peculiar al Mal carrionico y los procesos que la Bartonella bacilliformis despierta en el organismo adulto equivalen a poner en juego funciones atávicas, con su estructuración preventiva, que las hacen ostensibles por la angioblastosis y la hematopoyesis primitivas. Si quisiéramos sintetizar todas las reacciones emplearíamos una fórmula sencilla: la noxa aviva el mesénquima persistente y despierta funciones aletargadas. Su expresión anatómica característica angioblastosis y hematopoyesis extramedular; embrionaria, aquella en el exantema, ésta en los órganos y tejidos potencialmente formadores de sangre.* En el embrión los glóbulos rojos (megaloblastos) y los vasos se forman simultáneamente a expensas de una sola matriz.

Hemos considerado, el nódulo solitario subcutáneo o intrapapilar; por el teñido del conectivo con métodos argénticos especiales, el Mallory, etc. la masa de apariencia homogénea de los nódulos dérmicos se descompone en nódulos secundarios, globulares, lo que a las claras muestra su origen múltiple, pluricéntrico y coetáneo. Que hay detenciones en la evolución descrita nos lo prueba el caso del teniente J. G., que en su tercera erupción puramente se reducía a reacción adventicial, indudablemente porque los ataques anteriores habían enrayado la actividad de la bacilliformis y no exigían del organismo para defenderse sino aquello que acontece en los tifos, a saber la agrupación de histocitos alrededor de los vasos. Añadamos que desaparecieron próximamente en dos meses.

Representamos gráficamente las etapas del granuloma verrucoso, de la siguiente manera:



Intervienen en el estadio IV degeneraciones e infiltración por polinucleares y trombosis.

Ciertamente el esquema no es sino un término medio en que se han tomado en cuenta los elementos preponderantes, sin excluir presencia o multiplicación de células que integran sustancialmente el verrucoma. Como el paso de un estadio a otro se hace gradualmente, habrá nódulos con islotes angioblásticos al lado de porciones histocitarias.

Notamos en el capítulo anterior que según el consenso unánime de los patólogos la reacción adventicial constituye un rasgo imprescindible de los tifos y que se reconocía por la proliferación histocitaria en torno a los vasos sanguíneos; sus exantemas corresponderían al estadio I comparado con el de la verruga. Cabe ahora estimar aquellas formas cuyos procesos inflamatorios específicos se atenúan o exaltan. De los primeros poseemos un ejemplo en la Fiebre de Wollhynia, también llamada Quintana o de las Trincheras. La reacción que en la piel causa la *Rickettsia wollhynica*, y que se traduce en clínica por una roseola ocasional pocas veces y otras, aun más raras, por pápulas apenas prominentes, se debe según JUNGMANN a la dilatación circunscrita y máxima de los capilares, papilares y subpapilares, seguida de multiplicación de las células adventiciales, con presencia además de células redondas y plasmáticas. El citado autor agrega: "histológicamente es innegable cierta semejanza con el exantema del Tifo, aún cuando las alteraciones correspondientes al cuadro clínico son menos intensas y duraderas. No hay alteraciones de las paredes vasculares ni tampoco necrosis". Rememoremos que la acción poco intensa del causante sobre la piel pide para ser destruída brotes sucesivos.

En cambio, la Fiebre botonosa de Túnez (CONOR y BRUCH.) o Fiebre eruptiva del profesor CARDUCCI, o Fiebre escaro-nodular (RICARDO JORGE) o Fiebre artromiálgica o Fiebre exantemática del litoral Mediterráneo (J. PIERI) o simplemente Fiebre botonosa (D. y J. OLMER), que por tantos nombres se le conoce, ha adquirido gran notoriedad por sus analogías con los Tifos, su etiología-*Rickettsia conorii* o *R. blanci*); sus reacciones inmunológicas con respecto a las otras exantemáticas, su transmisión por artrópodos, serología de los enfermos en lo que concierne a la aglutinación de los *Proteus*, e igualmente para nosotros porque los cuadros histológicos reproducen fielmente el primer estadio del botón peruano.

En verdad se produce el chancro de inoculación que precede al exantema típico. Más esto mismo, la iniciación de la Enfermedad

con lesiones en el punto de penetración del agente causal lo obtuvimos con la *Bartonella bacilliformis* en el cuy.

El exantema, según la descripción de J. PIERRI, consta de menudas manchas rosadas que más tarde se vuelven heces de vino; rarísima vez equimóticas, desaparecen por presión. Los brotes son varios y se producen primero en los miembros inferiores y abdomen, después en los brazos; cuello, nuca y la cara.

“La primera impresión es que se trata de máculas. En realidad, son pápulas. Se percibe netamente al tacto una elevación al nivel de la mancha. CARDUCCI, que describió los primeros casos de Roma en 1910 había notado muy bien, desde el principio, el carácter típico de la erupción no tiene con la del Tifo sino analogías lejanas. Empleó para tales elementos la designación pápulo-nodulares. Su forma es redonda u ovalar, miden de 1 a 5 mm. de diámetro, con bordes claros y separados unas de otras por la piel sana. Algunas están rodeadas de halo amarillento. Por la aplicación de ventosas se vuelven francamente purpúreas. Pueden tomar el carácter hemorrágico espontáneamente, en particular la de los miembros inferiores; persisten entonces bastante tiempo después de la convalecencia”.

Dejando a un lado las consideraciones clínicas, veamos como está formado el botón de la Fiebre mediterránea; reproduzcamos textualmente a MOSINGER y PIERI :

“Las pápulas ofrecen lesiones muy interesantes. Los cortes se han estudiado, después de fijación al Zenker-formol y coloración con hemateína-eosina, tricrómico de Masson y Giemsa”.

“A débil aumento, sorprende la presencia de numerosos nódulos y de fajas inflamatorias diseminadas en toda la extensión del preparado. Muy particularmente se les observa en la zona papilar u subpapilar del corion, en todas las capas de la dermis y aun en pániculo adiposo. Dichas masas inflamatorias son de tamaño variable. El nódulo de grandes dimensiones semeja verdadero absceso. La epidermis esta intacta: la pápula exantemática es, por consiguiente, una pápula puramente dérmica”.

Tratando de precisar la topografía de las formaciones nodulares se comprueba que son localizadas: primero alrededor de los vasos, segundo alrededor de las glándulas sudoríferas, tercero alrededor de los folículos pilosos y de los aparatos sebáceos anexos. *Por lo demás, es posible que la localización perisudorípara y peripilosa en realidad resulte del englobamiento secundario de los folículos pi-*

losos y de las glándulas sudoríparas por un proceso primitivamente vascular.

“A) *Lesiones vasculares.* La lesión vascular esencial es una endotelitis caracterizada por la tumefacción de las células endoteliales, su movilización y la metamorfosis reticular. Por ninguna parte se comprueba vasodilatación. Los diferentes procesos ofrecen aspectos variables : imbricación de las células tumefactas alrededor de la estrecha luz vascular, como bulbo de cebolla; formación de yemas endoteliales intracapilares mas o menos voluminosos y que pueden llenar casi completamente el vaso, y tambien aspecto en palizada de las células del endotelio”.

“En cuanto a la metamorfosis reticular de las células endoteliales es uno de los fenómenos más interesantes : después de movilizarse el endotelio el núcleo celular se redondea mientras que el cuerpo citoplásmico se vuelve ramoso o se anastomosa con las células vecinas por sus prolongaciones. Entonces, el capilar se ha transformado en tejido reticular cuyas mallas pueden contener hemafes. El proceso de tabicamiento vascular por células reticuloendoteliales se observa en ciertos angioreticulomas”.

“A nivel de los vasos precapilares y de las venillas las reacciones endoteliales son iguales a las de los capilares. Las complicaciones de la vascularitis exantematosa son : trombosis que es tardía, endovascularitis supurada y ruptura vascular con hemorragia intersticial.

“B) *El nódulo perivascular.* Si la lesión vascular es sobre todo endotelial, el nódulo perivascular es sobre todo histocitario. Al principio, se ve que los histocitos pericapilares se multiplican y forman en torno al vaso una vaina de 3 a 8 capas de células que, a lo largo del conducto, presentan espesamientos sucesivos. Se trata de elementos voluminosos, cuyos núcleos redondos u ovoides, o a veces escotados, poseen cromatina en mediana abundancia, y a menudo un nucleolo acidófilo. Los histocitos se forman a expensas de los fibroblastos. El cuerpo citoplásmico, abultado, conserva al principio, sus prolongaciones anastomóticas, aunque las mallas de la red intercelular están fuertemente distendidas por el edema. Mas tarde los elementos pierden sus conexiones con las células vecinas, se acortan las prolongaciones y la célula deviene angular o redondeada. *En los primeros estados el nódulo está desprovisto de linfocitos y polinucleares.* Estos son mas abundantes en el nódulo evolucionado, que igualmente contiene raros plasmocitos. Además los histocitos alcanzan

alli volumen notable y sus núcleos vesiculosos contienen un nucleolo bien grande”.

“C) *Nódulos perisudoríparos y peripilosos.* Su constitución es idéntica a los capilares que reaccionan. Las glándulas sudoríparas no presentan las alteraciones notadas por WOLBACH, TODD y PALFREY en el tipo exantemático ya desde el undécimo día. Sin embargo, hemos notado a veces disociación de los tubos sudoríparos por el proceso inflamatorio. En otros nódulos se advierte en ocasiones, una discreta hiperplasia mioepitelial. Faltan por completo signos de inflamación en el tejido dérmico extranodular”.

“En resumen : *Las lesiones cutáneas* en la enfermedad exantemática se caracterizan por lesiones endoteliales y por nódulos inflamatorios perivascuales en que predomina la reacción histiocitaria”.

“*El virus exantemático determina, pues, una reacción de todos los elementos locales del sistema retículo endotelial*”. “Las alteraciones recuerdan las provocadas por el virus del Tifo exantemático, al nivel de la piel”. En efecto FRAENKEL describió en 1914 nódulos con marcadas lesiones vasculares, sobre las cuales insistieron WOLBACH, TODD y PALFREY en su informe de 1923 sobre los trabajos de la Comisión Polaca. Pero merecen señalarse algunos caracteres distintivos :

“1.º En el Tifo verdadero los linfocitos y polinucleares aparecen precozmente en el nódulo de Fraenkel, mientras que en las fiebres exantemáticas no se les encuentra sino en los ya desarrollados”.

“2.º La trombosis es precoz en el tifo, siendo la reacción endotelial de la fiebre exantemática— aun cuando la trombosis tabique, compatible con la libre circulación de los glóbulos rojos”.

“Se vé todo el interés del estudio anatómico de las máculopápulas exantemáticas. Al lado de argumentos etiológicos, experimentales y clínicos aporta un elemento que no es despreciable en los de clasificación de la enfermedad y en su parentesco nosológico con los seudotifos”.

D. Y J. OLMER y CANDIERE encuentran que las únicas manifestaciones se ven al nivel de los vasos pequeños de la dermis, capilares o precapilares, rodeados, por manguitos leucocí-

tarios, cuyo caracter particular es en fórmula citológica, linfocitos y monocitos en proporción sensiblemente igual, a los que siempre se agregan algunas células cebadas (mastocitos). Excepcionalmente se puede encontrar uno que otro polinuclear neutrofilo y plasmocito, pero su presencia es rara y parece accidental.

Desde la mínima reacción de la Fiebre de Wolhynia, pasando por la del tifo exantemático histórico, hasta la formación botonosa en la *mediterranea*, advertimos en todo el grupo, como manifestación de defensa, movilización de elementos sanguíneos exudados y proliferación de células locales, histocíticas ambas, sean hemáticas o tisulares. Preponderan los monocitos o los histocitos por la presencia de los gérmenes, siempre la acumulación equivale a histocitomatosis. Y la definición de MÖSINGER y PIERI concuerda en esencia con la que nosotros sostenemos, por mas de un quinquenio, para la Enfermedad de Carrión. También el nódulo verrucoso, en su primera etapa, es integrado por células retículo-histocitarias, sin agregado de polinucleares, linfocitos plasmocitos; si en tiempos posteriores se les encuentra han de atribuirse, con mucha verosimilitud, a la acción de otras agentes por efracción de las capas epidérmicas superficiales o por infecciones secundarias, quizás sanguínea y así es como las verrugas mulares, las mas vulnerables, poseen, con harta frecuencia, microabscesos.

Bueno será notar que si MÖSINGER y PIERI admiten coexistencia de dos procesos, uno intravascular oclusivo y otro perivascular, en los dos el elemento constructor es uno. Dedúcese que los autores mencionados piensan que la trombosis— comparada con la del exantemático— es tardía en la Fiebre mediterránea.

A juicio nuestro, en el *verrucoma* hay igualmente dos procesos : *una inicial que corresponde a la reacción adventicial con la consiguiente evolución hacia vasos embrionarios, desconectados de la corriente y otro, que sucede a la trombosis del capilar afectado, con desarrollo de brotes vasculares del tipo adulto, que se observa ulteriormente.*

Nuestras investigaciones en la enfermedad experimental, con la *B. bacilliformis* y con los gérmenes de la *Jatropha macrantha* y *J. basiacantha*, parecen demostrar que, en el desarrollo de las lesiones la etapa histocitaria es obligada, antecediendo a la transformación gradual en angiocitos y por el influjo de la hemorragia.

Finalmente queda por indicar la existencia de linfocitos, células cebadas y plasmáticas. Las dos últimas especies, como afirmó

DA ROCHA LIMA habitan el conjuntivo edematoso (los espacios claros) entre los nódulos de las verrugas compuestas, de preferencia mulares que envuelven los islotes angioblásticos. Es posible que allí se originen, de ser ciertas las nociones que en el día se sostienen. En cuanto a los linfocitos claro es que parte vienen de la sangre. Nada podemos decir sobre el desarrollo focal de los demás.

RECAPITULACION

Quien haya seguido estas líneas con cierta atención habrá advertido omisiones, como la descripción de la curva térmica, la carencia de descripción de las lesiones cerebrales en la Verruga, la imprecisión de datos sobre la anemia en los animales de experiencia, etc. Quizás extrañe también el silencio sobre las aglutinaciones o sobre los gérmenes acompañantes. La razón de la falta es obvia: algunas cuestiones son impertinentes, otras están en estudio o aún no tienen respuesta. Pero limitada, voluntariamente, la materia a lo expuesto se deducen nociones firmes que enumeraremos. Difícil para el investigador desprenderse de prejuicios que deformando la verdad le lleven a imaginar comprobada su teoría. Por eso apelamos al crisol de quienes, no defendiendo la tesis o aún siéndole adversos, pudieren opinar con absoluta independencia. Los siguientes hechos, resultado de la contrastación parecen incontrovertibles:

- 1°. La forma de la *B. bacilliformis* es muy semejante a la de las *Rickettsias*. La distribución diplosómica de la sustancia cromática en los polos del elemento la reputamos fundamental y siempre demostrable en los distintos aspectos que afecte según el medio o la agrupación, trátase de diplococos, halteras, bacilos, navículas o toneletes y cadenas de gérmenes.
- 2°. Las reacciones que todos los microorganismos del grupo causan son en su origen monocíticas o macrofágicas. Por consiguiente, excusado el temor de confundirlas con infecciones de piógenos. Lo que también es capital para juzgar los cuadros histológicos.
- 3°. *Rickettsias* y *Bartonellas* parasitan células retículo-endoteliales o mejor dicho histocitos. Reducir el *habitat* de la *B. bacilliformis* a los glóbulos rojos es ignorar su amplia

diseminación por el mesénquima como resultado de los estudios de STRONG quien la vió en los ganglios linfáticos; de nosotros con BATTISTINI (1922) en el exantema humano; de nosotros con PEDRO WEISS (1924) en el granuloma experimental de CEBUS; de NOGUCHI, MARQUES DA CUNHA y MUNIZ, etc., en verrugas humanas experimentales; de nosotros con MAURICIO DÁVILA en la iritis provocada en el conejo y en el escroto del cuy; de nosotros con CORONADO y JIMENEZ FRANCO (1933) en las mesodermosis cerebrales humanas, en los granulomas de las barbillas de gallina; y finalmente—hecho aún inédito—en el pulmón humano con GUSTAVO LUNA y PABLO MORI CHAVEZ.

- 4.º Siempre la *B. bacilliformis* con mayor o menor dificultad técnica es demostrable en las lesiones del mal de Carrión, espontáneo o provocado. Constituye el *corpus delicti*. No hay, hasta el momento, razón que fuerce a pensar en un estado invisible, salvo que se quiera suponer adhesión o adsorción al microorganismo conocido de un virus supuesto.
- 5.º Experimentalmente la tumefacción escrotal del cuy (Fenómeno de Mooser) y la iridociclitis del conejo (Fenómeno de Mataro Nagayo), reacciones ambas características de algunas enfermedades tíficas, se producen con el germen de la Verruga.
- 6.º PEDRO WEISS ha indicado en la Enfermedad de Carrión, una reacción adventicial cutánea y de los músculos que, según nosotros, concuerda en todos sus puntos con la análoga de los tifos.
- 7.º De ella—reacción típica de la familia tifo-exantemática—hacemos derivar los exantemas. Mínima en la Quintana, reducida a uno que otro elemento exudado añadido a las células conjuntivas proliferantes; constituye en otras especies de tifos, ya más desarrollada, el conocido manguito perivascular en el que a veces se despierta una tendencia a modificaciones granulomatosas. Granuloma sí lo posee el Tifo botonoso, se diría conato o bosquejo de Verruga histocitaria. La incitación sostenida hacia el crecimiento hace que en el Mal de Carrión se franquee el estado histocitario del Tifo botonoso para llegar al angioblastico, peculiar. Tal vez por una mejor convivencia de los simbiontes y una más larga acción que permitan desa-

rollo estructural más complicado. En ocasiones, sea por atenuación del virus, sea por reacción particular, idiosincrásica o constitucional del sujeto, la erupción verrucosa se detiene en su primera etapa.

- 8.º La *Bartonella bacilliformis*, la *Rickettsia melophagi* y la *R. ruminantium* son cultivables con relativa facilidad. En medios especiales, adición de tejidos, la *R. rickettsii* y la *R. prowazeki*. No es caracter atendible, por tanto, la no cultivabilidad.
- 9.º Agreguemos, a manera de refuerzo a estas aserciones, datos clínicos y epidemiológicos. Inaperentes, latentes y relapsos hay en verrucosos y tifosos. Ausencia o atenuación máxima de los exantemas en las dos categorías de enfermedades; e igualmente inversión de los cuadros clínicos en ambas : verrucosos con tifo y tifosos con anemia. Porque si la *B. bacilliformis* elige de preferencia la médula ósea en su primera acción, este órgano no está exento de alteraciones en el Tifo mayor. NICOLLE ha descrito una mielosis que en la gran mayoría de los casos conduce a una hiperfunción del tejido eritropoyético; siendo probable que en los casos de *B. WOLFF* la hiperplasia haya sido seguida de aplasias con formación anormal de glóbulos rojos, pues así lo hace suponer el alto valor globular.
- Según H. DA ROCHA LIMA hay tres enfermedades que en su distribución geográfica, limitadas a zonas estrechas a lo largo de valles y de ríos se adhieren a la tierra : *Rocky mountain Spotted fever*, el *Tsutsugamushi* y la Enfermedad de Carrión, las tres incluídas en el grupo que consideramos.

Todos los argumentos que hemos invocado justifican sobradamente el puesto de la Verruga peruana junto a especies más alejadas de la familia tifo-exantemática, sin que jamás—bien entendido sin anfibologías—hayamos pretendido fusión o confusión de una especie nosológica con otra. Para nosotros constituye la Verruga mal absolutamente distinto de otras entidades mórbidas, en el día y quizás también en las épocas históricas. Más ¿sucedió siempre así? En verdad tómese la aproximación, no comprobada, tal vez no comprobable como mera sugerencia teórica en cuanto al origen común de las afecciones.

Y ahora preguntamos, ¿se ha estabilizado la Verruga peruana en sus manifestaciones clínicas? ¿qué nos dice la observación cuidadosa

de los hechos? Si prestáramos fe a lo escrito, responderíamos con rotunda negativa, puesto que de la primera concepción clásica que la describía, fiebre anemizante, en grado mayor o menor, que precede a un exantema, pasamos hoy a la de fiebre, algunas veces con estu-por y fenómenos nerviosos, con erupción diferida y con menor altera-ción de los órganos formadores de sangre. A lo que se objetará que el examen moderno es más preciso y pormenorizado que el de tiempos pasados. Si asentimos a las ideas de CARLOS NICOLLE —y por nuestra parte las aceptamos de buen grado— las enfermeda-des infecciosas evolucionan; ni lo que fueron son, ni lo que son hoy serán mañana. Y abusando de la cáfila de interrogantes: ¿hay una o varias verrugas con el significado de transformaciones? Las de una localidad, a corta distancia de Matucana, se nos afirma que presen-taron aspecto distinto de las ordinarias; eran de mediano grosor, hemorrágicas y se marchitaban muy pronto, circunstancias que obli-gan a admitir distintos poderes en sus causantes, con mayor necro-sis en el período final.

Un virus neurotrópico carriónico humano, obtenido de un pa-ciente atáxico, con exantema exesivamente retardado, se mostró igualmente neurotrópico entre tres pasajes consecutivos por cuyes.

El meollo del asunto está en saber si estos cambios son varia-ciones o mutaciones; el poder patógeno variable de una cepa deter-minada hace presumir que hay una mezcla de microorganismos; al-gunos de los que se apartan por sus propiedades de la norma.

Facil es admitir que una dosis infectante comprende cantidad grande de gérmenes con las propiedades habituales de la especie, o sea dotados de idénticos poderes patógenos y corto número de los que se apartan de lo ordinario, modificados ya o modificables por el ambiente, el vector o *motu proprio*. De la supervivencia de la mi-noría, de su congruente adaptación a un medio que implica mul-tiplicación vivaz y predominio de sus poderes recientes dependerá la acción manifiesta del conjunto. Esta suma de individuos estables y variantes no significará adquisición definitiva de nuevos caracteres. Precisa la existencia de mutantes, pues de lo contrario el mal sería un abigarramiento sintomático, siendo así que los nuevos cuadros nosológicos son pocos si se les estudia y sistematiza bien; y no ha-brá demostración sino el día en que se cultive cepa que proceda de un solo microorganismo y en que se observen, cómo sus decen-dientes ya transformados resisten a las más variadas condiciones de ambiente, conservando incólume el mosaico de poderes patógenos recién conseguido.

BIBLIOGRAFIA

- ALDANA L. "*Bacteriología de la Enfermedad de Carrión*". Tesis. Lima, 1929.
- AMARAL A. DO, LEMOS MONTEIRO J. "*Ensaio do¹ classificacao das Rickettsioses a luz dos nossos actuaes conhecimentos*". Memorias del Instituto Butantán, 1932.
- ANDERSON J. F. "*Spotted Tick Fever of the Rocky Mountains*". Washington, 1903.
- ANIGSTEIN L. "*Researches on Tropical Typhus*". Kuala Lumpur, 1933.
- ARCE J. "*La Enfermedad de Carrión*", Anal. de la Fac. Med. Lima, 1920.
- ARCE J. "*Verrue Peruvienne*" Rev. Sud amer. de Med. et chirur. Paris Octubre 1931.
- ARCE J. RIBEYRO R., MACKENIE D. "*Inoculabilidad de la Verruga Peruana a los animales*". V Congreso Med. Latino americano. Lima, 1913.
- ASCHOFF L. "*Das retikulo-endoteliale System*". Handb.d.Krankh. des Blutes. Berlín, 1925.
- BABES A. "*L'origine des Monocytes*" C. R. S. de Biolog. Tomo 100 p. 11 Paris, 1929.
- BARTON A. "*Descripción de elementos globulares hallados en los nfermos de fiebre verrucosa*". Cron. Med. N°. 481. Lima, 1909.
- BATTISTINI T. "*Estudio experimental sobre la localización del virus verrucógeno*". Rev. de la Soc. Med. Unión Fernandina. Lima, 1920.
- BATTISTINI T. "*Contribución al estudio de la Verruga Peruana*". Anal de la Fac. de Med. Lima, octubre 1925.

- BATTISTINI T. "Contribución al estudio de la Verruga Peruana". Anal. de la Fac. de Med. N.º 4-6. Lima, 1927.
- BATTISTINI T. WEISS P. Contribución al estudio de la *Bartonella muris*". Lima, 1926.
- BAUNIN A. y JONCHIERES H. "L'anemia a *Bartonella des rats splenectomisés*" C. R. S. de Biolog. T. 101, p. 681.— Paris, 1929.
- BENSGTON Y. A. "Cultivation of the virus of Rocky Mountain Spotted fever in the developing chick embryo" Pub. Health Rep. Vol. 43 Washington 1935.
- BIFFI H. y CARBAJAL G. "Sobre un caso de Enfermedad de Carrion con verrucomas supurados". Cron. Med. N.º 379. Lima. 1904.
- BLANC y CAMINOPETROS. "Etudes epidemiologiques et experimentales sur la fièvre boutounnese". Arch. Inst. Pasteur Tunis Tomo XX N.º 4. Mrzo 1932.
- BLOOM W. "Ergebnisse der Züchtungsversuche von Blut und blutbildenden Organen". Hand. der allg. Hamatologie. Herausg. Hirschfeld und Hittmair. Berlín 1933.
- BOERNER PATZELT D., GOED A. STANDENAAT F. "Das Retikuloendothel" Leipzig 1925.
- BRODERTEN J. "Blut" Hand. d. mkr. Anat. Herausg. W. v. MoUendorf. Vol. 2. Berlín 1927.
- BRUMPT E. "Reactions oculaires chez des lapins inoculés dans la chambre antérieure avec de virus de diverses fièvres exantematiques. C. R. S. de Biolog. T. 110 p. 1202. Paris 1932.
- BRUMPT E. "La fièvre boutounnese et la fièvre pourpreé des Montagnes Rocheuses sont deux maladies distinctes". C. R. S. de Biolog. T. 110 p. 1197. Paris 1932.
- BRUYNOCHE R. y VASILIADES P. C. "Differences entre *Bartonella muris ratti* et *Grahamella*". C. R. S. de Biolog. T. 110 p. 1197. Paris 1932.
- BRUYNOCHE R. y VASILIADES P. C. "Differences entre *Bartonella muris ratti* et *Grahamella*". C. R. S. de Biolog. T. 101 p. 141. Paris 1929.

- BRUYNOGHE R. VASILIADES P. C. "*L'eperithrozoaire coccoide*". C. R. S. de Ciolog. T. 100 p. 63, París 1929.
- BRUYNOGHE R. y VASILIADES P. C. "*Transmission des eperithrozoaire de la souris*". C. R. S. de Biolog. T. 102 p, 939. Paris 1929.
- BRATIANO S. y LLOMBÀRT A. "*Limites du systeme reticulo-endoteliale, Systemes locaux, systeme general*". C. R. S de Biolog. T. 101 p. 138. Paris 1929.
- BREINL E. "*Das rocky Mountain Spotted Fever*" Hand. d. path. Mikoor. Vol. 8. Berlín, 1930.
- BUERGER M. "*Sekundare Anamie, Chlorose*". Schittenhelm Hand. d. Krank. d. Blutes. T. II. 1925.
- CAFFIER P. "*Die prospektiven Potenz des normales Menschenblutes*". Arch. f. exper. Zellforschung. Vol. VI. Jena, 1928.
- CAMPODONICO S. "*Verruga andina*". Bologna, 1908.
- CANO M. y PASCUAL A. "*Un caso de iridiciclitis por fiebre recurrente española*". Medic. de Paisés Cálidos. Año VIII N°. 5 Madrid, 1935.
- CAPOCACCIA M. "*L'aparato reticulo-endoteliale*". Haematológica. Fasc. IV Pavia, 1927.
- CARREL A. y EBELING A. H. "*The fundamental propoerties of the fibroblast and the macrophage*". Jour. of exper. Med. Vol. 44 N°. 2-3. 1926.
- CARRION D. "*Apuntes sobre la Verruga Peruana*". Anal. de la Fac. de Med. Lima, Octubre 1°. 1925.
- CARVALHO LIMA J. P. de "*Typho exantemático de San Paulo*" Bacteriología. San Paulo 1833.
- CEELEN W. "*Die pathologische Anatomie des Fleckfiebers*". Ergeb d. allg Pathol. Wiesbaden 1919.
- CAMBIESCO D. y ZOTTA G. "*Fievre boutounneuse apres inoculation intraculaire du produit du broyage de Rhiphicephalus sanguineus*". C. R. S. de Biolog. T. 110 p. 1222. Paris 1932.
- CAMBIESCO D. y ZOTTA G. "*Sur la transmissibilité hereditaire de la Fievre boutouneuse chez le Tique Rhiphicephalus sanguineus*". C. R. S. de Biolog. T. 110 p. 1233

- DI GUGLIEMO G. "*La patologia e la clinica del sistema reticolo-endoteliale*" Haematológica. Fasc. VI Pavia, 1928.
- DYER R. E. "*Typhus and Rocky Mountain Spotted Fever in the United States*" Harvey Lectures. Octubre 19 de 1933.
- DYER R. E. RUMREICH A. S. y BADGER L. F. "*The Typhus Rocky Mountain Spotted Fever in the United States*" Journ. of the Amer. Med. Assoc. Vol. 97 N.º 9. Agosto 29 de 1931.
- DYER BADGER CEDER y WORKMAN. "*Endemic Typhus in the United States*". Journ. of Amer. Med. Assoc. Vol. 99, N.º 13. Setiembre 1932.
- ESCOMEL E. "*Enfermedad de Carrión o Verruga peruana*" Rev. Méd. Pan-Amér. N.º 2. New York, 1929.
- FERRATA A. "*L'Emopatie*" Milán, 1933.
- FINDLAY y STERN. "*Le neurotropisme essential de la fièvre jaune*" Refer. Bull. Office Intern. d'Higie. Publ. T. XXXVIII. N.º 4. París, 1936.
- FISHER H. "*Mieloische Metaplasie und föetale Blutbildung und deren Histogenese*". Berlín, 1909.
- FLETCHER W. "*Tropical Typhus*" Brit. Med. Journ. N.º 3755. Diciembre 1932.
- FLETHER W. "*Typhus tropical et maladies de la meme famille*" Bull. Offie. Inter. d'Higie. Publiq. T. XXV. Enero 1934.
- FONTANA L. "*Contributo allo studio delle cellule circolanti in varie emopatie*" Haematológica Fasc. 1. Pavia, 1926.
- GAJDOS y TCHANG. "*Recherches sur le Thyphus du Nord de Chine*" Anal. in Of. Intern. d'Hig. pub. T. XXVI. N.º 1. Enero 1934.
- GASTIABURU J. y REBAGLIATTI R. "*Sobre la Hematología y la Etnología de la Enfermedad de Carrión*". Crónica Médica N.º 501. Nov. 15 1909.
- GONZALES OLAECHEA M. "*Algunas formas clinicas de la Verruga Peruana*" Acad. Med. Lima oct. 14 de 1932.
- GORDON DAVIS E. "*The Weil-Felix reaction in experimental Rocky Mountain Spotted Fever and certain other Thyphus-like*

- disease*". Pub. Health Rep. Vol. 50. N.º 12. Washington marzo 1935.
- GRZYWO DABROWSKI. "*Untersuchungen über die pathologische Anatomie des Fleckfiebers*". Refer. in Centre. f. allg. Path. und. pat. Anat. T. XXX. N.º 9. Mayo 1919.
- GUZMAN BARRON A. "*El síndrome humoral sanguíneo en la Enfermedad de Carrión*". Rev. Med. Per. N.º 31-32. Lima, 1931.
- HAUDOROY P. "*Les ultravirus pathogènes et saprophytes*" Paris, 1934.
- HENSCHEN FOLKE. "*Blutbildende organe*". Handb. d. spez. path. Anatomie d. Haustiere. To. V. Berlín, 1929.
- HERCELLES O. "*El germen de la Verruga peruana*" Lima, 1927.
- HERZOG G. "*Ueber die Bedeutung des Gefaswandzellen in der Pathologie*". Klinis. Woche. N.º 15-16. Berlín, 1923.
- HIRSCHBERG N. "*Fleckfieber und Nervensystem*". Berlín, 1932.
- HIRSCHFELD H. "*Flecktyphus*" Hand. d. Krank. des Blutes. Ed. por A. Schittenhelm. Berlín, 1925.
- HITTMAIR A. "*Normale und pathologische Morphologie der Leukozyten des strömendes Blutes*". Handb. d. allg. Hämatologie. Ed. Hirschfeld y Hittmair. Vol. I. 1ª parte. Berlín, 1932.
- YLCHUN YU. "*Culture en tissu testiculaire de cobaye de l'agent du typhus exantématique*." Anal. in Bull. Off. Inter. Hyg. Publi. Tomo XXV. Fasc. 4. Abril 1933.
- IRIARTE D. "*Las plantas. La fitopatogénesis y sus relaciones con la Patología humana*". Medical N.º 8. Caracas, 1934.
- IRIARTE D. "*Las plantas como reservorios de virus*". Refor. Med. N.º 185. Lima, 1934.
- YSHIWARA K. y OGATA N. "*Sobre o agente de Tsutsugamushi*". Rev. crug. do Brasil. N.º 3. Marzo 1932.
- JAFFE R. "*Zur pathologische Anatomie des Fleckfiebers*". Refer. in Centr. f. allg. Path. u. Path. Anat. Tomo XXX. N.º 1. Enero 1919.
- JAFFE R. "*Begriffund Bedeutung des retikulo-endotheliale Systems*". Deut. Med. Wochen. N.º 6. Berlín, 1929.

- JIMENEZ DE ASUA F. "*Sobre el origen de las células eosinófilas del tejido conectivo*". Lib. en honor de S. Ramón y Cajal. Tomo II. Madrid, 1922.
- KAWAMURA R. "*Studies on Tsutsugamushi disease*". Bull. Univ. Cincinnati. Vol. IV. N.º 1-2. 1926.
- KAWAMURA R. "*Die Tsutsugamushi Krankheit*". Hand. d. path. Mikro. Vol. 8. Berlín, 1930.
- KAWAMURA R. "*Intrakutane reaktion bei der Rickettsiosis*". Transact. Soc. Path. Japón. Li. XXV. 1935.
- KAWAMURA R., ARIMA T. y HATTORI T. "*Patologische Anatomie der Tsutsugamushi (Kedani) Krankheit*". Ver. d. Jap. Path. Ges. IV Sesión 1914.
- KAWAMURA R. y YMAGAWA Y. "*Aetologische Studien über Rocky Mountain Spotted Fever*". Trans. of the Jap. Path. Soc. Vol. XXI. 1931.
- KAWAMURA R. y YMAGAWA Y. "*Die Feststellung des Erregers bei der Tsutsugamushi Krankheit*". Zentr. f. Bakt. Para und Infekt. Vol. 122. 1931.
- KAWAMURA R. y YMAGAWA Y. "*Ueber die Proliferation der pathogenen Rickettsias in tierischen Organismus bei der Tsutsugamushi Krankheit*". Trans of the Jap. Path. Soc. Vol. XXV 1931.
- KAWAMURA R., IMAGAWA y e YTO J. "*Ein neues Phänomen postmortaler Proliferation der Rickettsien bei der Tsutsugamushi Krankheit*". Zentr. f. Bakt. Par. und Infek. Vol. 125 1932.
- KAWAMURA R., SHIBATA T. É YMAGAWA Y. "*Ein Fall von Tsutsugamushi Krankheit nach Laboratoriumsinfektion*". Zentr. f. Bakt. Paras. und Infekt. Vol. 124 1932.
- KAWAMURA R. y YAMAGUCHI M. "*Ueber die Tsutsugamushi Krankheit in Formosa zugleich eine vergleichende Studie derselben mit der in Nordjapan*". Kit. Arch. of Exp. Med. Vol. IV 1921.
- KIKUTH W. "*Bartonellen-Erkrankungen bei Menschen und Tier. Oroyafieber und Verruga peruviana*". IX Congreso Inter. Dermat. Buda Pesth, 1936.

- KIKUTH W. "*Ueber Bartonella Canis*" 1er. Congreso Inter. Microb. Paris, 1930.
- KIKUTH W. "*Bartonella canis*" Centr. f. Bakt u. Paras origi. 1929.
- KIKUTH W. "*Acerca del papel defensivo del bazo contra los protozoos y los espiroquetas*". Rev. Med. Germ. ameri. N^o 6. 1929,
- KIKUTH W. "*Studien zur Bedeutung der milz als Abwehrorgan bei Infektionskrankheiten*" Klin. Wochen. Jahr. 6. N.^o 9. 1927.
- KIKÓTH W. "*Studien zur Bedeutung der Milz als Abwehrorgan bei Infektionskrankheiten*". Klinis. Woch. N.^o 6. Berlín, 1927
- KIYONO K. "*Die vitale Karminspeicherung*". Jena, 1914.
- KNOLL. W. "*Die Blutbildung beim Embryo*" Hand. d. Allg. Häma. Edit. Hirschfeld Hittmair. Vol. I. 1.^a part. Berlín 1932.
- KOLLE W. y PUIGGE R. "*Die symptomlose Infektion*". Jena, 1933.
- KONWENAAR W., SNIJDERS E/. y WOLFF G/. W. "*Recherches sur la fièvre d'acariens (mijtekoorts) de Sumatra*". "Anal. in Bull. Of. Inter. d' Hig. Pub. Tomo XXV. Fasc. 4. Abril, 1933.
- KREIEER L. "*Die prospektiven Potenzen des menschlichen Lymphocyten*". Arch. f. exper. Zellforsch. Tomo VIII Fasc. II 1929.
- KROGH A. "*Anatomie und Physiologie der Capillaren*". Berlin 1929.
- KUCZYNSKI M. H. "*Die Bedeutung der Rickettsia prowazeki für die Entstehung des Gefassknotchens*". Centr. f. allg. Path. u. path. Anat. Tomo XXX N.^o 2, Enero 1919.
- KUCZYNSKI M. H. "*Die Erreger des Fleck und Felsenfiebers*". Berlin 1927.
- KUCZYNSKI M. H. y JAFF R. "*Die Nachweis der Rickettsia prowazeki in Kefassknotchen*". Cenr. f. allg. Path. u. path Anat. Tomo XXR N.^o 9, Mayo 1919.
- LAMBIN P. "*Recherches sur le role hematopietique du Systeme reticulo-endoteliale*". Haematologica Fasc. IV Pavia 1927.

- LANG F. D. "*Ueber die Blutstammzellen*". Arch. f. exper. Zellf. Tomo VIII. Jena, 1928.
- LASTRES J. B. "*Complicaciones nerviosas de la Verruga peruana*". Rev. Me. per. N.º 63. Lima, 1934.
- LAUDA E. "*Bartonella*" Handb. der path Mikor. Vol. 8. Berlín, 1930.
- LEMONS MONTEIRO J. "*Estudos sobre o typho exanthematico de Sao Paulo*". Memor. do Inst. Butantan. Tomo IV. San Paulo, 1931.
- LEWIS W. A. "*The transformation of mononucle blood cells into macrophages, epithelioid cells and giant cells*" Arch. f. exper. Zellf. Vol. VI. Jena, 1928.
- LILLIE R. D. I "*The pathology of Psittacosis in man*".
II "*The pathology of Psittacosis in animals and the distribution of Rickettsi psittaci in the tissue of man and animals*". Pub. Helt. Rep. Bull. Washington, 1933.
- LILLIE R. D. "*Histologic reaction to the virus of Rocky Mountain Spotted Fever*". Pub. Heal. Rep. Vol. V. N.º 43. Oct. 1935.
- LOUROS N. y SCHEYER H. E. "*Die Bedeutung des Retikuloendotelialsystems für das Streptokokkensepsisproblems*". Leipzig. 1928.
- MC. JUNKIN F. D. "*The phagocytic activity of vascular endothelium of granulation tissue*". The Amer. Jour. of Path. Vol. VI. N.º 6. 1928.
- MACKEHENIE D. "*Mesénquima y enfermedad de Carrión*" Lima, 1930.
- MACKEHENIE D. "*Mesenchyme et Maladie de Carrión*" Rev. Sud-amer. de Med. et Chir. París, abril 4 de 1932.
- MACKEHENIE D. "*L'anemie dans la Maladie de Carrión*". Rev. Sud-amer. de Med. et Chir. Diciembre 22 de 1932.
- MACKEHENIE D. "*Patología de la Enfermedad de Carrión*". Acad. de Med. Lima, 1932.
- MACKEHENIE D. "*Verruga peruana y tifos exantemáticos*". Re-Refor. Med. N.º 199, Lima, 1934.

- MACKEHENIE D. y BATTISTINI T. "*Contribución al estudio de la Verruga peruana*". Arch. de la Asoc. Perua. pa. progr. de la Ciencia. Lima, agosto de 1922.
- MACKEHENIE D. y CORONADO D. "*Plantas reservorios de virus*". Rev. Med. perua. N.º 53. Lima, 1933.
- MACKEHENIE D. y CORONADO D. "*Un nuevo animal sensible al virus verrucoso*". Refor. Med. N.º 185. Lima, agosto de 1934.
- MACKEHENIE D., CORONADO D. y JIMENEZ FRANCO J. "*Contribución al estudio de las Bartonellosis experimentales*". Refor. Med. Lima, noviembre 1933.
- MACKEHENIE D. y DAVILA M. "*Identidad reaccional y morfológica de la Bartonella con el virus del Tsutsugamushi*". Refor. Med. Lima, 1932.
- MACKEHENIE D. y GILES A. "*El diagnóstico del tifus exantemático por el examen directo de la sangre periférica*". Refor. Med. Lima, 1.º de setiembre de 1934.
- MACKEHENIE D. y WEISS P. "*Contribución al estudio de la Verruga peruana*". Arch. f. Schiff's. u. Trop. Hyg. Leipzig, 1925 y Rev. Soc. Med. Unión Fernan. Lima, noviembre 1925.
- MARQUES DA CUNHA A. y MUNIZ J. "*Pesquisas sobre a Verruga peruana*". Mem. do Inst. Oswaldo Cruz. T. XXI. Fasc. I. 1928.
- MARSHALL H. y WOLBACH S. B. "*Studies on rickettsia like micorganisms in insets*" Journ. o. Med. Res. N.º 3. Boston, 1934.
- MAS y MAGRO F. "*Las células mesenquimatosas polimorfos de la médula ósea*", Arch. f. expe. Zellf. Vol. VI. Jena, 1928.
- MATARESE V. "*Contribuzione al conocimiento d. cellule adventiciale*". Centr. f. allg. Path. un path. Anat. Vol. 45. N.º 7. 1929.
- MAXIMOW A. "*Bindegewebe und Blutbildende Gewebe*" Handb. d. Mikr. d. menschen. Her. W. Möllendorf. Vol. 2. Berlín, 1927.
- MAXIMOW A. "*The Lymphocytes and Plasmacells. The macrophages or Hystiocytes*". Special Citology. New York, 1928.

- MAYER M. "*Bartonellosis*". 1er. Congr. Intern. de Microb. París, Tomo II. 1930.
- MAYER M. y KIKUTH W. "*Zur ätiologie und Einheit der Verruga peruviana und des Oroya fiebers*". Abh. a. d. Gebiet d. auslandkunde. Vol. 26. Serie D. Med. Bd. 2.
- MAYER M. y KIKUTH W. "*Zur ätiologie und Einheit der Verruga peruviana*". Arb. ü Tropenkr. Hamburgo, 1927.
- MAYER M., BORCHARD W. y KIKUTH W. "*Die durch Milzextirpation auslosbare infektiöse Rattenanämie*" Arch. f. Schiffs. u. Top. Hyg. Vol. 31. N.º 4. Leipzig, 1927.
- MAYER M., ROCHA LIMA H. y WERNER H. "*Untersuchungen über Verruga peruviana*". Munich. Med. Wochens. N.º. 10 1913.
- MIR L. "*La Verruga peruana. Su estado actual*" Rev. de la Poli. Caracas. N.º 15 Abril 1934.
- MONGE C. "*Verruga peruana o Enfermedad de Carrión*" Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. Leipzig 1925.
- MONGE C. y MACKEHENIE D. "*Formas neurológicas de la Verruga Peruana*". Rev. Méd. Peruana. N.º 48. Lima, 1932.
- MONGE C. y WEISS P. "*A propos de l'hematologie de la Maladie de Carrión*". Rev. Sud-amer. d. Med. et Chiru. París, 1930. Tomo I N.º 6.
- MOELLENDORF W. VON. "*Die ortliche Zellbildung in Gefässwänden und Bindegewebe*", Mün. med. Wochens. Vol. 74. N.º 4. 1927.
- MOOSER H., RUIZ CASTAÑEDA M. y ZINSSER H. "*Rats as carriers of mexican Typhus Fever*". Journ. Amer. Med. Assoc. Vol. 97. N.º 4. Julio, 1931.
- NAEGELI O. "*Allgemeine Embriologie Morphologie der Blutzellen und der Blutbildenden organe*". Handb. d. Krank. des Blutes. Schittenhelm. Tomo I. Berlín, 1925.
- NAGAYO M. "*Studien über die Gewebsmastzellen*". Centr. f. a. Path. u. path. Anat. Vol. 43. N.º 7. 1928.
- NAGAYO M., MIYAGAWA Y., MITAMURA T., TAMIYA T., SATO K., HAZATO H. y IMAMURA A. "*Ueber der Nachweis des Erregers der Tsutsugamushi Krankheit*" Tsutsugamushi

- number. The Jap. Journ. of expe. Med. Vol. IX. N° 2. Tokio, 1931.
- NICOLLE CH. "*Destin des maladies infectieuses*". Paris, 1933.
- NICOLLE CH. "*Constitution des cultures pures et des virus en éléments vivants. Associations des virus. Variantes chez les inframicrobes*". Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis. To. XXIV. N° 2 Abril, 1935.
- NICOLLE CH. y LAIGRET L. "*L'épreuve de l'immunité croisée dans les différents typhus*". Arch. d. l'Inst. Pasteur de Tunis. Tom. XXI. N° 2 Diciembre 1932.
- NICOLLE CH. y GIROUD A. "*Faites expérimentales contraires à l'hypothèse de la transformation naturelle actuelle du virus typhique murin in virus historique*". Arch. Inst. Pasteur Tunis. Tom. XXIV. N° 1. 1935.
- NICOLLE CH. y GIROUD A. "*Recherches des cas inapparents dans les foyers Typhiques épars mobiles au bled tunisien*". Arch. Inst. Pasteur Tunis. Tomo XXIV. N° 1. 1935.
- NOGUCHI H., "*The etiology of Verruga peruana and of Oroya Fever*". I a XIII of The Journ. o. Exper. Med. Enero 1927 a Noviembre 1928.
- NOGUCHI H., SHANNON R. C., TILDEN E. V. AND TYLER J. "*The insects vectors of Carrion disease*". Jour. o. Exp. Med. 1929.
- NOGUCHI H. MULLER H. R., TILDEN E. B. AND TYLER J. "*Verruga in the dog and the donkey*". Journ. o. Exper. Med. Octubre, 1929.
- OCCHIONI P. "*Il sistema organico dei macrophagi*". Haematol. Fasc. VI. Pavia, 1927.
- ODRIOZOLA E. "*La maladie de Carrion*". Paris, 1898.
- OLMER D. y OLMER J. "*Fievre boutouneuse*". Paris, 1933.
- OTTO R. "*La familia de las fiebres exantemáticas y su clasificación*". Refor. Med. N° 209-210. (Traducc.) Lima, 1935.
- OTTO R. y MUNTER H. "*Fleckfeber*". Handb. d. path. Mikrorg. Vol. 8. Berlín, 1930.
- PALACIOS R., CHAVEZ F., AVENDAÑO O. "*Aislamiento y estudio del virus exantemático en el curso de la epidemia 1933-*

- 1934 en Santiago de Chile". Rev. de Inst. Bacter. de Chile. Tom. IV. 1935.
- PANGALOS G. E. "*Das problem der erscheinunglosen Infektionen*". Deut. Med. Wochen. N° 22. Mayo, 1936.
- PAPPENHEIM A. "*Morphologische Haematologie*". Leipzig, 1918.
- PAZ SOLDAN C. E. "*La internalizacion de la Verruga peruana*". Memor. anual Secret. perp. Acad. Med., Reform. Med. Lima, Enero, 1933.
- PERAUD CH. "*Infection du chien par Bartonella*". C. R. S. B. Tom. 100, 1929.
- PIERI J. "*La Fievre exantematique du littoral mediterraneen*". Paris 1933.
- PIERI J. y MOSINGER M. "*Etude anatome-pathologique de la papule houto neuse*". Prs. Med. N° 74 Setiembre 1935.
- PIJPER A. DAN H. "*Les maladies du groupe du Typhus en Afrique du Sud*". Bull. Offi. Intern. d'Hyg Publi. Tom. XXVII Fasc. 11. Noviembre 1935.
- PINEY A. "*Recientes adquisiciones en hematología*". Madrid 1928.
- PINKERTON H. "*Cytological studies of the scrotal sac exudate in Typhus infected guinea pig*". Jour. o. exper. Med. Vol. 54. N.° 2. Agosto, 1931.
- PINKERTON H. "*The study of Typhus Rocky Mountain Spotted Fever by the tissue method*". Arch. f. exper Zelif. Tomo XV Jena, 1934.
- PINKERTON H. HASS G. M. "*The effect of temperature on the multiplication of Rickettsia prowazeki in tissue cultures*". Jour. of exper. Med. Vol. 56. N.° 4. Julio, 1932.
- PINKERTON H. y HASS G. M. "*Behavior of Rickettsia prowazeki in tissue cultures*". Jour. o. exper. Med. Vol. 56. N.° 1. 1932.
- PINKERTON H. y HAS G. M. "*Intranuclear Rickettsiae in Spotted Fever in tissue culture*". Jour, o. exper. Med. Vol. 56, N.° 1. Julio, 1932.
- PITTALUGA G. "*Enfermedades de la sangre*". Madrid, 1922.
- „ "*Las enfermedades del sistema reticulo-endotelial*". Madrid, 1934.

- REBAGLIATTI R. "*Microbiología de la enfermedad del Carrión*".
Rev. de la Soc. Uni. Med. Fernand. Lima, 1926.
- REBAGLIATTI R. "*Enfermedad del Carrión. Verruga peruana. Fiebre de la Oroya*". Actual. Med. perua. Lima N.º 1. 1935.
- REGENDAZ y KIKUTH W. "*Sur la Bartonella muris rattii (Maye)*".
C. R. S. B. Tom. 98. 1928.
- RIBEYRO R. E. "*Sur la Verruga peruana*". Bull. de la Soc.
de Path. Exot. Tom. XI N.º. 6 1927.
- RIBEYRO R. E. "*Sur la Verruga peruana*". Bull. de la Soc.
de Path. Exot. Tomo. XX Octubre 1927.
- RIBEYRO R. E. "*Complicaciones de la Verruga peruana*" Acad.
Nac. de Med. Octubre 1932.
- RIBEYRO R. E. "*Verruga peruana y fiebre de la Oroya. Unidad y dualidad*". Ref. Med. Lima, Octubre 1933.
- RICKETTS H. T. "*Typhus*". Cit. en Wolbach, Palfrey y Todd.
Cambridge 1933.
- RITTER A. "*Ueber die Bedeutung des Endothels für die Entstehung der Venenthrombose*". Jena 1926.
- ROCHA LIMA H. DA. "*Die aetiologie des Fleckfiebers*". Ergeb.
d. allg. Path. Lubarsch u. Ostertag. Wiesbaden 1919.
- „ "*Verruga peruviana. Oroya fieber*", Hand. d. Trop. Krank.
Vol. IV Leipzig 1926.
- „ "*Verruga peruviana. Oroya fieber*". Hand. d. path. Mikor.
Vol. VIII Berlín 1930.
- RUMREICH A. S. "*The typhus Rocky Mountain Spotted fever*".
Jour. o. the Amer. Med. Assoc. Vol. 100 N.º. 5. Febrero 1933.
- SACKS B. "*The reticulo-endothelial system*". Physiological Review
Vol. 6. 1926.
- SALAMANCA F. ENRIQUEZ DE "*Compendio de Hematología*".
Madrid 1928.
- SATO K. "*Die Morphologie des in vitro Kultivierten Fleckfiebersvirus*".
Deut. Med. Wochen. N.º. 33 1931.
- SCHAUMANN O. y SALZMANN F. "*Die perniziose Anämie*". Hand.
d. Krank. d. Blutes u. d. blutbil. Org. To. II Berlín 1925.

- SCHILLING V. "*Eperythrozoon coccoides*". Klin. Wochen. September 1928.
- SEDAILLON P. "*Fievre boutonneuse a porte d'entrée conjonctivale.*" Soc. Med. d. Hospit. de Lyon. Diciembre, 1935.
- SILBERBERG M. "*Das Verhalten des aleukocytären und vitalgespeicherten Körpers. Beitrag zur Entzündung und Monocytenlehre.*" Centr. f. allg. Path. u. path. Anat. Vol. 46 1929.
- SILBERBERG M. "*Blut und Entzündungszellen.*" Hand. d. allg. Hämat. Herausg. Hirschfeld-Hittmair. Vol. I. Berlin, 1933.
- SORGE G. "*Le infezione da Bartonella dell uomo e degli animals.*" Riv. Biol. Med. N.º 10. 1929.
- SPARROW H. "*Etude d' un virus typhique d' origine humaine isolé en Mongolie.*" Arch. del' Inst. Pasteur Tunis. Vol. XXIV N.º 1. 1935.
- SPIELMEYER W. "*Histopathologie des Nervensystems*". Tom. I' Berlin 1922.
- STRONG R., SEELARDS C., BRUES CH., TYZZER E. y GASTIABURU J. "*Report of first expedition to South America*". Cambridge, 1915.
- SUAREZ E. "*Tifo exantemático*". Acts. IX. Confer. Sanit. Panamer. 1935.
- SUAREZ E., PALACIOS R., CHAVEZ R. y AVENDAÑO O. "*Virus tífico y corpúsculo de Mooser.*" Rev. Inst. Bact. Chile. Vol. IV. Nos. 3 y 4. Mayo, 1935.
- TAKAHASCHI K. y HOSHIZAKI S. "*Einiges über experimentellen Reinfektion von Meerschweichen mit Fleckfieber.*" Zentr. f. all Path. und path. Anat. Vol. 52.
- TASSET CH. "*Le typhus, la fievre jaune, les fiebres pernicieuses paludeens et la Verrue peruvienne*". París, 1872.
- URTUBEY L. "*Elementos de Histología*". Cádiz, 1934.
- VALDIZAN H. "*El delirio en la enfermedad de Carrion*". Crón. Med. 1919. Pág. 263.
- VASILIU NICOLAS "*Aparition de Bartonella muris ratti dans sang de rats blans splenectomises*". C. R. S. B. Tom. 1 1929.

- VARGA L. V. "Yst es möglich die an Bartonella-anämie erkrankten Ratten zur Prüfung der Wirkungsstärke von organextrakten zu verwenden?" Ref. in. Zentr. f. allg. Path. u. path. Anat. Vol 52.
- WALLBACH G. "Das Retikuloendotheliale System" Hand. d. allg. Hamat. Heraus, Hirschfeld Hittmair. Vol. I 1933.
- WEINMANN W. "Fleckfieber" Hand. d. Geist. Krank. VII part. Red. Spielmeyer. Berlín 1930.
- WEISS P. "Hacia una concepción de la Verruga peruana" Lima 1927.
- WEISS P. "Sobre inclusiones encontradas en los eritrocitos de algunas lagartijas". Anal. Fac. Med. N°. 4 Lima 1927.
- WEISS P. "Contribución al estudio de la Verruga peruana o Enfermedad de Carrión". Rev. Med. Lat. amer. N°. 174. 1533.
- WERNER H. "Fünstagefieber". Hand. d. path. Mikor. Vol 8. 1930.
- WOLBACH S. B. "Studies on Rocky Mountain Spotted Fever" Rep. from The Journ. of. Med. Res. Boston 1919.
- WOLBACH S. B., TODD J. L. Y PALFREY F. "The etiology and pathology of Typhus". Cambridge 1922.
- WOLBACH S. B. Y SCHLESINGER M.J. "The cultivation of the microorganisms of Rocky Mountain Spotted Fever and of Typhus in tissue plasma cultures". Journ. of Med. Res. Vol XLIV Diciembre 1923.
- ZADEK Y. "Die zytologie der Exsudate and transudate". Hand. d. a allg. Hämat. Heraus. Hirschfeld u. Hittmair. Berlín 1933.

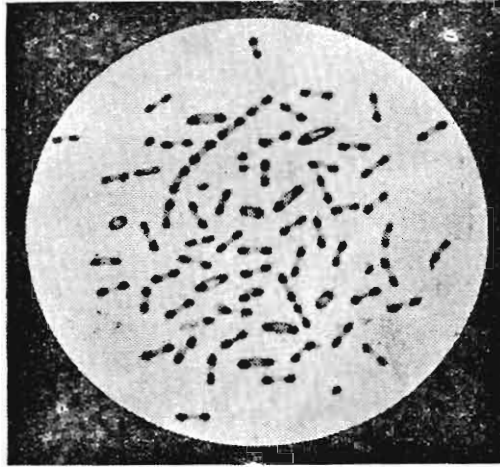


Fig. 1. Reproducción de una imagen compuesta de las Rickettsias, según da ROCHA LIMA. En ella se encuentran los distintos aspectos que también ofrece la *Bartonella bacilliformis*. Hay navículas, cadenas, formas ovoides, cocos y palanquetas. Es muy verosímil que algunas representen involuciones. Para nosotros, la palanqueta va incluida en el ciclo evolutivo normal del parásito. En la sangre y en los tejidos posee dicha apariencia. En cuanto a las cadenas no son otra cosa que series, mas o menos largas, de elementos alteroideos agrupándose densamente simulan las inclusiones clamidozoicas de las células endoteliales. Léase en el texto la opinión de MUNIZ y MARQUEZ, DA CUNHA y la nuestra. El prof. KUCZYNSKI dió, hace años, interpretación semejante en la *rickettsia prowaseky*.



Fig. 2.—Copiosa erupción polimorfa en la piel de los miembros inferiores. Compárese la profusión de este brote con el de la fig. 3, en que apenas es perceptible (la tercera erupción del Tnte. G.), cuya histología se representa en la microfotografía fig. 4 : aquí la evolución del verrucoma se detiene en su primera fase o sea en la reacción adventicial.

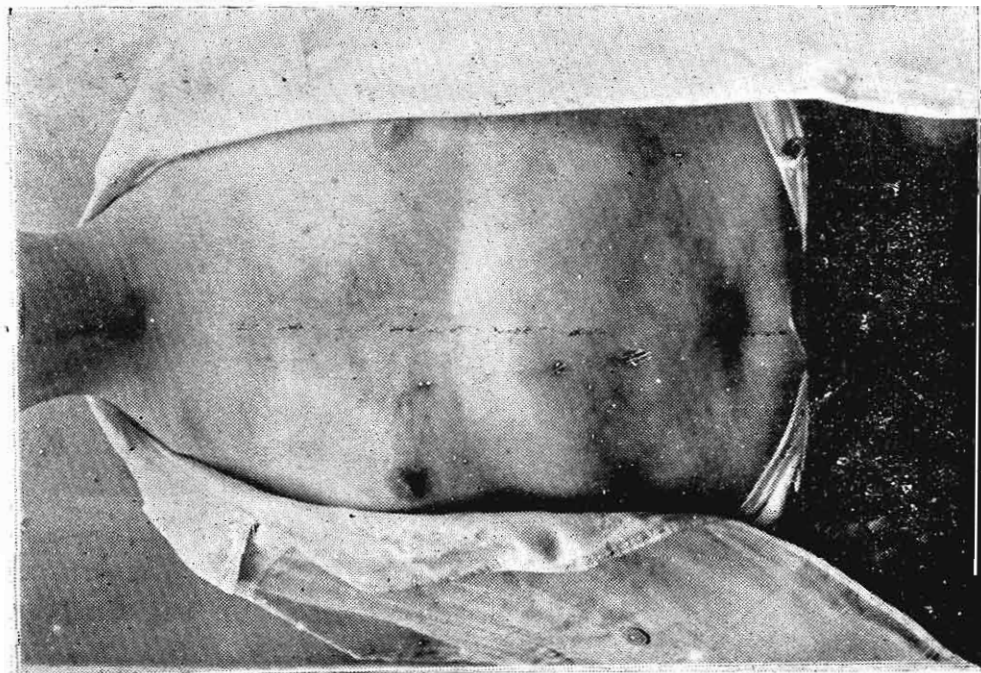


Fig. 3.— Véase el texto de la fig. 2.



Fig. 4.— Véase el texto de la fig. 2.

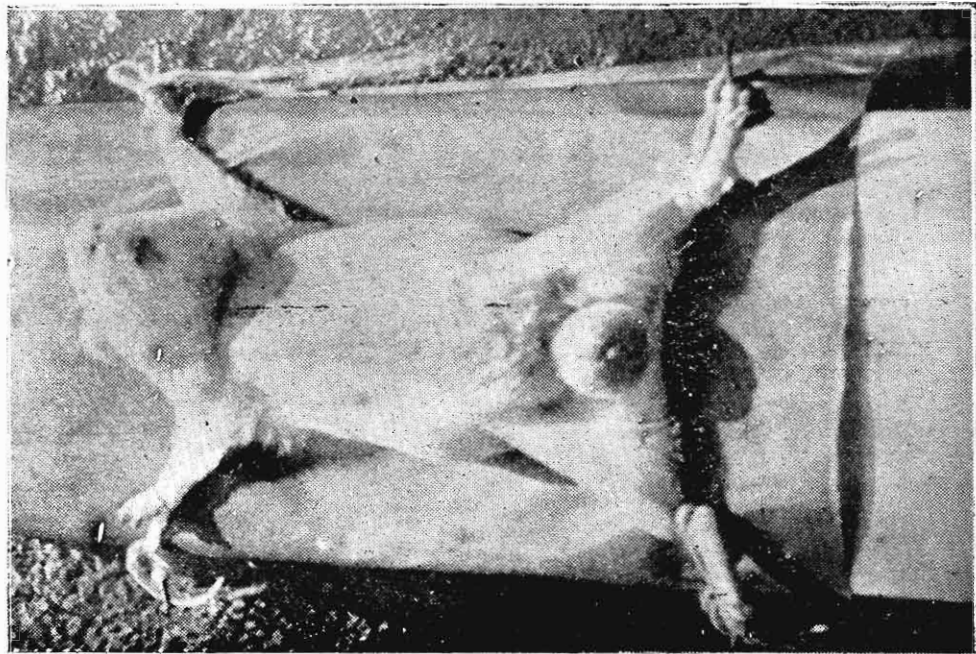


Fig. 6.—Fenómenos de Mooser provocado por la inyección intraperitoneal de *Bartonella bacilliformis*. Tanto con la sangre virulenta como con el cultivo del germen se obtiene el mismo cuadro.

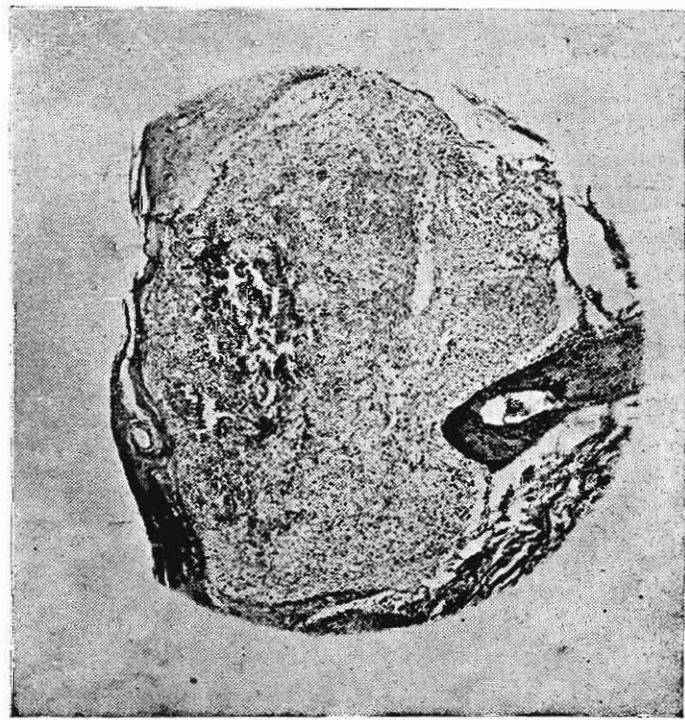


Fig. 5.—Microfotografía de verruga miliar, correspondiente en dimensiones a la anterior; pero alcanzando el período llamado angioblástico.



Fig. 7.—Iridocyclitis de Mataro Nagayo producida en un conejo albino introduciendo en la cámara anterior del ojo cultivo de *Bartonella bacilliformis*. Mas pronunciada la opacidad del segmento superior.



Fig. 9.—Véase el texto de la fig. 8.

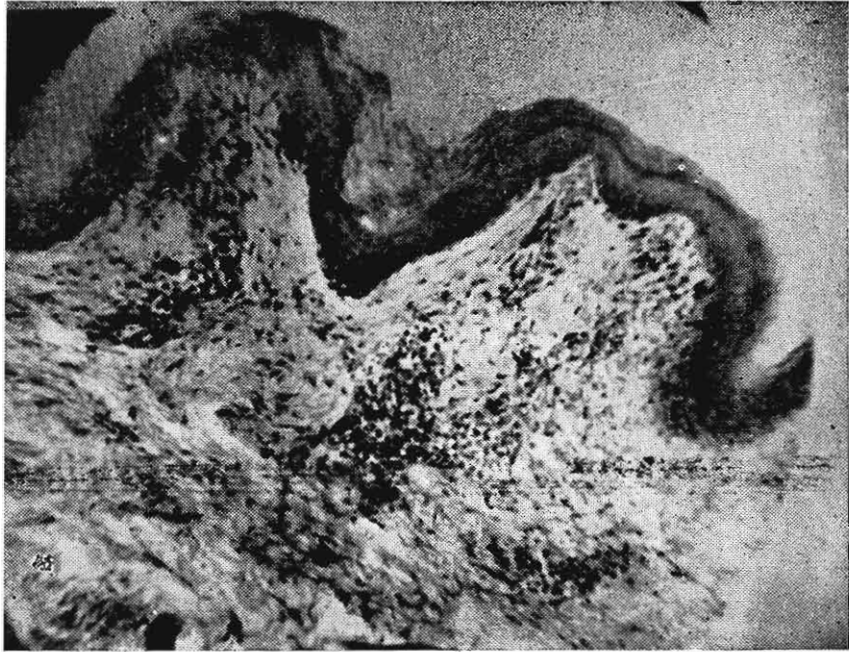


Fig. 8.—Reacción adventicial de la piel en el tifo exantemático. En la sección longitudinal de los vasos se ve claramente el manguito histiocitario.—En la fig. 8, sobre todo, en los vasos interpapilares.

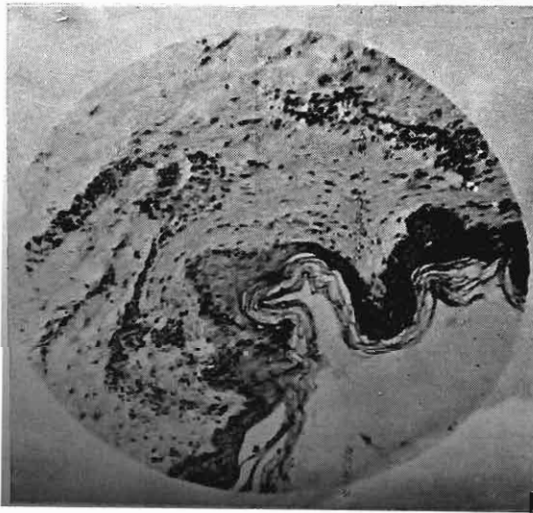


Fig. 10.—Corresponde a casos de verruga peruana. A lo largo de los vasos idéntica distribución celular.

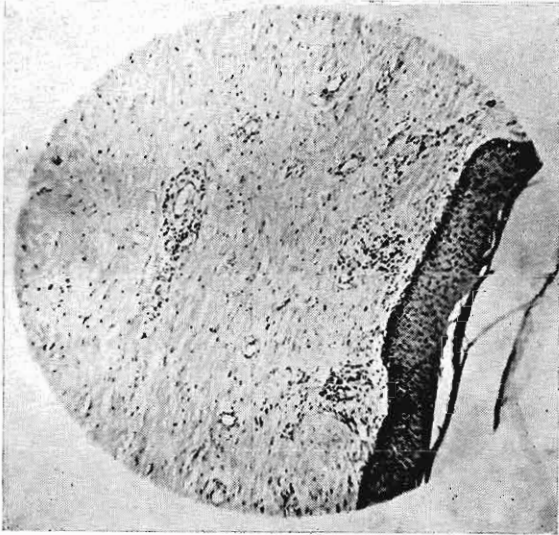


Fig. 11.—Véase el texto de a Fig. 10.

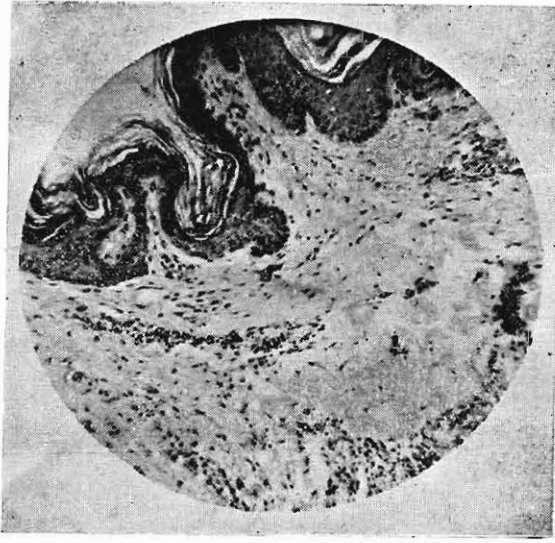
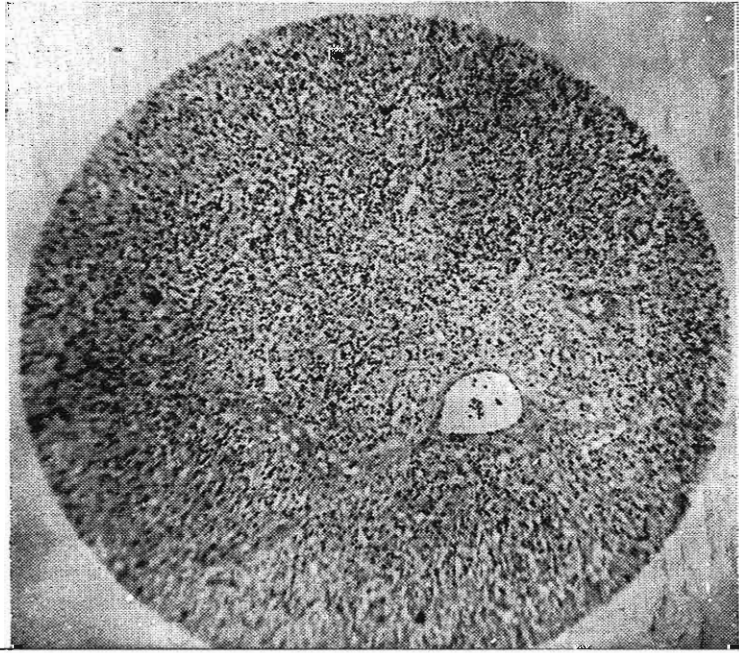


Fig. 12.—Véase el texto de la fig. 10.



Fig. 13.—Nódulo en la barbilla de una gallina Leghorn, engendrado por la inyección de sangre de verrucoso.
La reacción es tardía.



15.—Aspecto homogéneo de verruga humana cuando prepondera el primer estadio histoblástico.

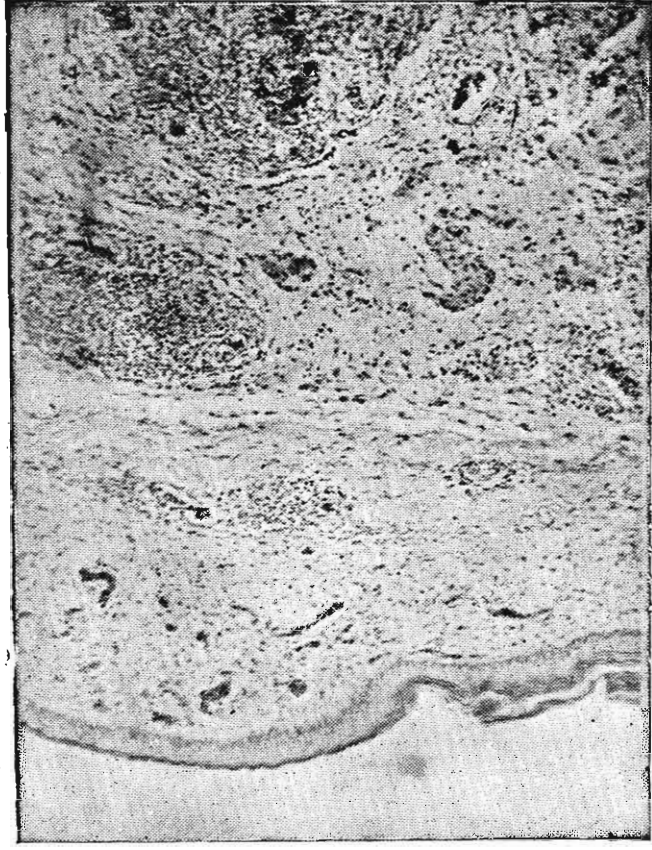


Fig. 14.—Sección transversal de una barbilla de gallina en que se inoculó un gérmen (*Bartonella* sp.) aislado del látex de la *Jatropha macrantha*. La evolución difiere según los sitios : cerca de la epidermis reacción adventicial; en la parte media histocitomatosis, y en la profunda nódulos de

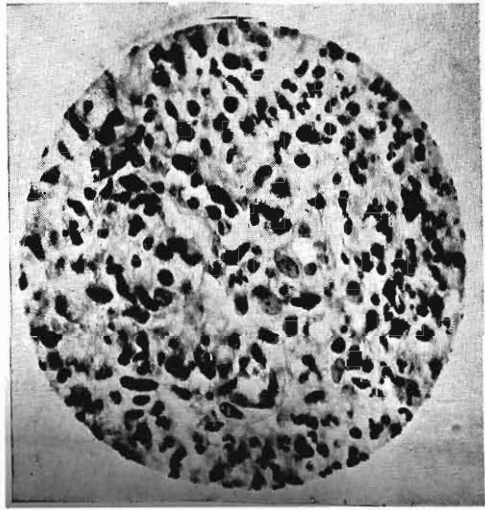


Fig. 16.—Infiltración de la masa verrucosa por algunos elementos hemáticos.

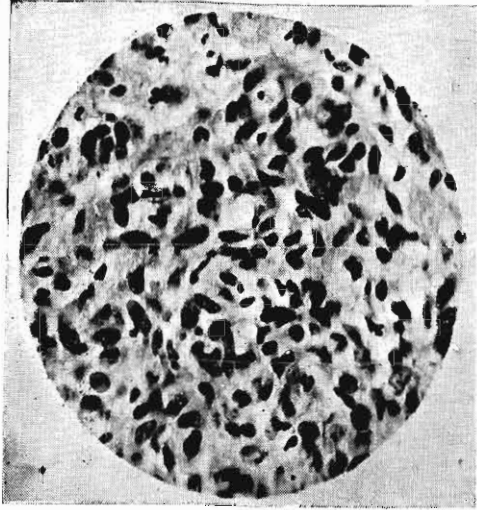


Fig. 17.—De las cavidades existentes, unas equivalen a protocapilares, en nuestro concepto; otras contienen sangre por inundación de la masa al romperse los capilares preexistentes.

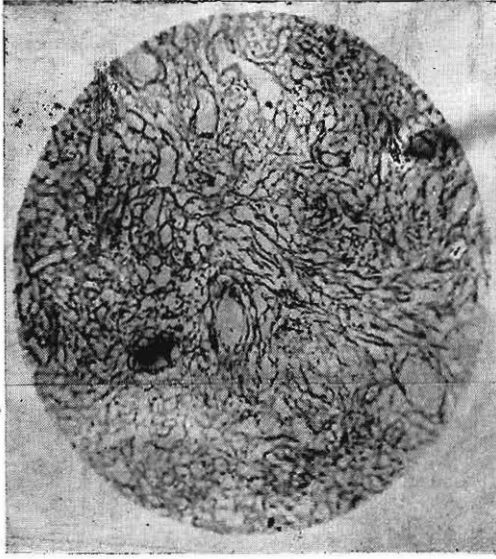


Fig. 18.—Delicadísima trama de reticulina en una verruga evolucionada.

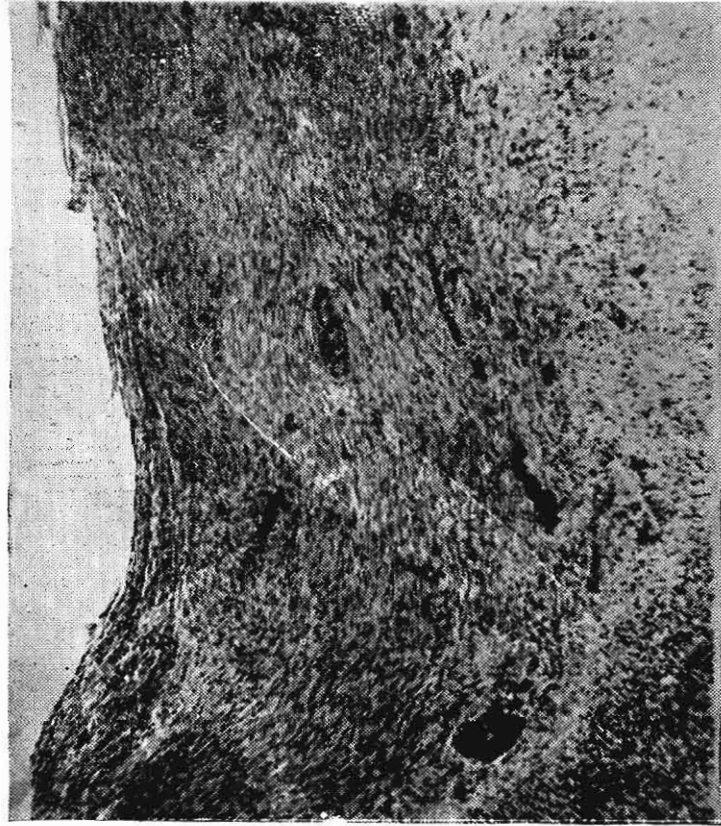


Fig. 19.—Estado fibroblástico final del verrucoma. Trátase de una evolución esclerosa de los elementos mesenquimales que lo integran y que ahoga los vasos sanguíneos.

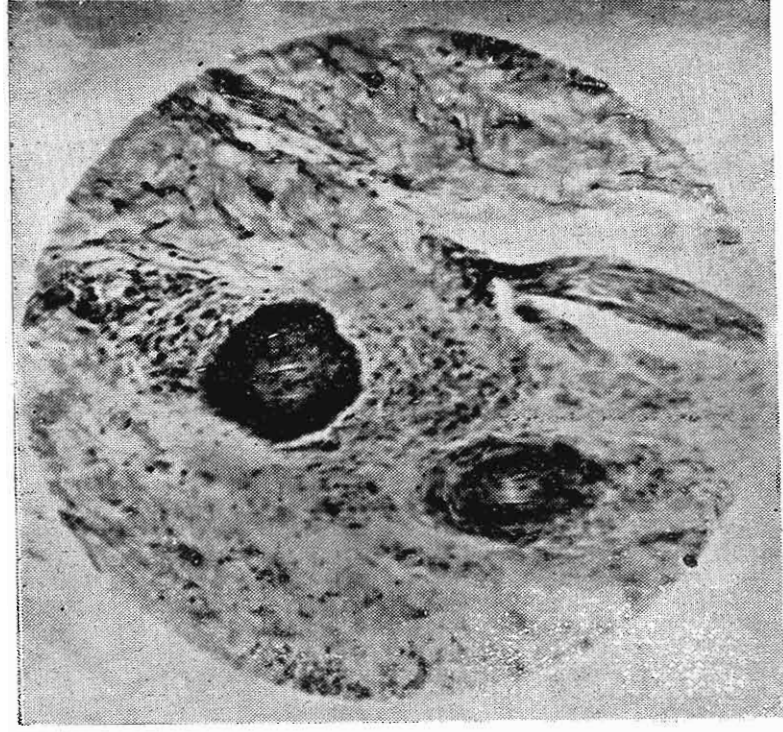


Fig. 20.—Reacción peripilosa moderada, comparable en todo con la semejante del tifo exantemático.