

Sobre la Enfermedad Producida por Mordedura de Rata (Sodoku) (*)

POR EL DR. HERMAN MOOSER .

El doctor Demetrio López presentó a la H. Academia hace poco tiempo un trabajo sobre dos casos de «Sodoku» observados por él. El cuadro clínico que describió no deja ninguna duda de que se trataba realmente de la enfermedad por la mordedura de la rata, aunque no le era posible aislar el germen descrito por los autores japoneses.

Desde hace mucho tiempo se conoce en el Japón una enfermedad que se presenta en personas que han sido mordidas por una rata. La denominación «Sodoku» —veneno de rata— indica claramente que el pueblo japonés relacionaba la enfermedad con las ratas. Una enfermedad que presenta los mismos síntomas que el «Sodoku» se observaba en el Japón y en otras partes, en personas que han sido mordidas por otros animales: gatos, ardillas, *putorius vulgaris* y *putorius fiero*. (Tlacuache).

Cuadro clínico.

Después de cinco hasta veinte días de la mordedura, tiempo en que ya se habrá cicatrizado la herida, súbitamente aparece una hinchazón de la parte mordida acompañada de los signos de una inflamación aguda. En el centro de esa hinchazón se forma en muchos casos una o varias ampollas llenas de serosidad y frecuentemente se necrosa. Esa lesión presenta bastante semejanza a un chancro sifilítico y está acompañada de linfangitis y linfoadentis regional bastante dolorosas. Poco tiempo después de la aparición de esa lesión primaria —como se la puede llamar muy bien— o al mismo tiempo, se presenta un escalofrío seguido de un paroxismo febril que puede durar hasta una semana. Ese paroxismo generalmente se termina por un sudor profuso después del cual el enfermo se siente bien y curado. Sin embargo el termómetro revela todavía ligeros ascensos sobre la temperatura

(*) Conferencia sustentada por el autor en la sesión del 17 de noviembre de 1926.

normal especialmente en las tardes, y un segundo escalofrío seguido de otro paroxismo febril que dura generalmente menos tiempo que el primero, hace desvanecer las esperanzas del enfermo. Y así puede seguir la enfermedad durante muchas semanas y meses. Los accesos febriles están acompañados en la mayoría de los casos por intensos dolores musculares, sobre todo en las piernas. Generalmente durante el segundo paroxismo febril súbitamente aparece un exantema máculo-papuloso, o maculoso en el cuerpo, la cara, los brazos y las piernas. Las manchas son discretas, de un color azul, moreno o rojo oscuro y miden desde pocos milímetros de diámetro hasta cuatro o cinco centímetros, teniendo la tendencia de progresar en la periferia palideciendo muchas al mismo tiempo en el centro, resultando de esa manera formas netamente anulares. El exantema papuloso tiene al principio mucha semejanza con una urticaria, pero luego presenta los caracteres de una erupción inflamatoria por hiperemia, y endurecimiento. El exantema papuloso tiene bastante semejanza con la lesión primaria aunque nunca se forman ampollas ni necrosis de la parte central.

Por regla general puedo decir que la erupción papulosa aparece temprano durante la enfermedad, mientras que, el exantema maculoso aparece más tarde.

Enfermos que en las primeras semanas han presentado un exantema papuloso pueden presentar más tarde una erupción maculosa. En algunos enfermos observé manifestaciones profundas en los brazos, en el cuello y sobre todo en la cara. Un enfermo presentó hinchazón enorme del labio superior, de la nariz y de las mejillas. Los ganglios linfáticos superficiales están infartados más o menos intensamente en la mayoría de los enfermos. El bazo y el hígado suelen estar algo crecidos. La orina contiene muchas veces una cantidad considerable de urobilina, huellas de albúmina y rara vez signos de una verdadera nefritis. Nunca observé en mis enfermos keratititis ni iritis, pero tales complicaciones fueron observadas en casos de «Sodoku».

La etiología del «Sodoku» no fué aclarada hasta en el año de 1915 cuando Futaki y sus colaboradores descubrieron un organismo espirilar en la parte mordida y en los ganglios linfáticos regionales infartados de un enfermo.

Pudieron infectar, ratas, ratones, cuyes y monos, y también aislaron el mismo gérmen de la sangre de ratas que por mordedura eran capaces de infectar animales de laboratorio. Los descubridores llamaban al gérmen encontrado por ellos *Spirochaeta morsus-muris*. Se distingue de todas las «espiroquetas» conocidas, por sus movimientos sumamente rápidos debidos a flagelos amfíticos. Mide 2-4 micras de longitud y tiene 1,5-5 espirales. El cuerpo es bastante rígido y grueso, pero en un ejemplar largo se pueden apreciar flexiones laterales del eje longitudinal. No voy a entrar en delibe-

raciones sobre la posición sistemática de este germen porque todavía está bastante discutida. El germen se encuentra al principio de la enfermedad en la lesión primaria y en los ganglios regionales infartados. Con la aparición de la fiebre puede ser encontrado en la sangre, sobre todo, por la inoculación a ratas, ratones y cuyes. Cuando la enfermedad ha durado ya algunas semanas el aislamiento del germen puede presentar grandes dificultades y los fracasos son frecuentes a pesar de la fiebre alta que pueda tener el enfermo en el momento de la toma de la sangre.

TRATAMIENTO

Hata, el colaborador de Ehrlik ya había recomendado el uso del Salvarsán para el tratamiento del «Sodoku» muchos años antes del descubrimiento de la Spirochaeta morsus-muris, porque sospechaba una espiroqueta como agente patógeno en esa enfermedad. Y en realidad el Salvarsán y sus derivados revelaron ser un específico insuperable en esa enfermedad. También se emplearon sales de mercurio con más o menos éxito. Los casos que yo observé respondieron rápidamente a inyecciones intravenosas de Neosalvarsán, pero era necesario emplear repetidas inyecciones en dosis crecientes, porque, algunos casos tratados con pocas inyecciones tuvieron recaídas.

CASOS OBSERVADOS EN LA CIUDAD DE MEXICO

Aparte de los dos casos de «Sodoku» que el Dr. Demetrio López diagnosticó yo he observado ocho casos más en los últimos seis años, y aislé el germen en tres de ellos; siete eran consecutivos a mordeduras por ratas y un caso producido por la mordedura de un gato. Además me fué posible aislar el mismo germen en ratas cogidas en la ciudad de México. La identidad de los gérmenes aislados de los enfermos y de las ratas fué establecida por exámenes serológicos y sobre todo por la inoculación de los gérmenes a paralíticos generales. Los enfermos inoculados con la espiroqueta aislada de un caso de «Sodoku» y otros inoculados con el germen aislado de una rata presentaron el mismo cuadro clínico arriba mencionado. El número de doce casos de parálisis general inoculados con esos gérmenes es todavía demasiado reducido para llegar a una conclusión acerca del valor del «Sodoku» para el tratamiento de esa enfermedad. Recomendé ese tratamiento al alienista Dr. Miguel Lasso porque se quejaba de que, la espiroqueta de Dutton producía en muchos enfermos fiebres bajas y de que la enfermedad se agotaba frecuentemente después de dos o tres paroxismos febriles. Además se lamentó de que muchos de sus enfermos que han vivido en partes palúdicas de la República, se mostraron refractarios a la inoculación por el Plasmodium vivax. El «Sodoku» tiene además la ventaja

sobre el paludismo de ser menos peligroso y sobre la fiebre recurrente del Africa, de que se controla fácilmente por el Neosalvarsán.

Para determinar el porcentaje de estas infecciones con la espiroqueta *morsus-muris*, examiné ciento veinte ratas cogidas dentro del Distrito Federal, ciento dieciocho eran *mus decumanus*, y dos solamente *mus cattus rattus*. En cuatro ejemplares de *mus decumanus* el campo obscuro reveló el germen. Claro está que si hubiera yo inoculado con sangre y emulsión de órganos de cada rata un *cuy*, el porcentaje hubiera sido mucho mayor, porque en ratas blancas se puede aislar el germen de los órganos todavía muchos meses después de la desaparición de los gérmenes de la sangre.

DATOS EXPERIMENTALES

En la rata blanca y en ratones la inoculación con la espiroqueta de Futaki no produce generalmente ningún signo clínico. Las espiroquetas aparecen pocos días después de la inoculación en la sangre periférica y pueden encontrarse allí durante muchos meses. En una ocasión las encontré todavía nueve meses después de la inoculación. El único signo clínico que observé de vez en cuando en esas ratas, era una conjuntivitis y más raramente todavía una ligera keratitis marginal.

En el *Cuy* la marcha clínica de la enfermedad es muy diferente. Entre los tres hasta los siete días después de la inoculación, el lugar donde se practica esta operación se hincha y se inflama súbitamente, y muchas veces la epidermis presenta ampollas llenas de serosidad sobre el centro del chancre, y no rara vez se necrosa dejando una ulceración a veces bastante profunda. Al mismo tiempo los ganglios linfáticos regionales se infartan considerablemente. En un promedio de nueve a diez días después de la inoculación las espiroquetas se encuentran en la sangre periférica. Los labios, la nariz, los párpados, la vulva y en los machos el escroto se hinchan por un edema inflamatorio. La conjuntiva palpebral y ocular se inflaman considerablemente, los párpados están pegados por una secreción mucopurulenta y en un gran número de animales se desarrolla una queratitis parenquimatosa, sobre todo en *cuyes* albinos. Los animales presentan un enflaquecimiento progresivo, la musculatura está tiesa y al tocarles emiten quejidos clamorosos. Los signos inflamatorios del tegumento retroceden durante el fin de la enfermedad y en las partes afectadas el pelo puede caer completamente sobre todo en los párpados, la nariz y los labios; también el pelo de la espalda suele caer en muchos animales, presentando un aspecto feo y miserable. Al cabo de las cuatro a las seis semanas sucumben de caquexia.

La autopsia no revela mayor cosa aparte de un enflaquecimiento muy

pronunciado y de un bazo bastante crecido. La grasa subcutánea ha desaparecido por completo dejando un tejido edematoso de color moreno sucio. La musculatura está pálida y seca y presenta a veces una degeneración hialina. En los pulmones se encuentran a menudo hemorragias frescas y manchitas morenas, que indican hemorragias antiguas. Las espiroquetas no desaparecen de la sangre durante toda la enfermedad y se pueden encontrar en todos los órganos, sobre todo en los ganglios linfáticos, y en la córnea si el animal padeció de queratitis. El hecho de que encontré la espiroqueta repetidas veces en la secreción conjuntival me hizo pensar que la transmisión por mordedura se hace por conducto de las lágrimas. Nunca se puede encontrar el gérmen en la saliva de los animales y pensé que pasa del conducto naso-lacrimal a la cavidad nasal, por donde puede llegar al labio bifido superior de los roedores y ser inoculado en la herida durante la mordedura. Experimentos hechos con cuyes y ratas parecen haber confirmado esta hipótesis.

Muy interesante es la comparación de la infección producida por ese gérmen en el cuy y en el conejo. Mientras que el cuy sucumbe siempre, temprano o tarde, según la dosis inoculada, el conejo resiste en la mayoría de los casos a pesar de que es muy susceptible a la enfermedad. El cuadro clínico en los dos animales es muy parecido sobre todo cuanto a las manifestaciones cutáneas y oculares. Un síntoma muy típico del conejo es una hinchazón edematosa a veces enorme del escroto o de la vulva; en muchos machos se desarrolla una orquitis difusa. Pero mientras que en el cuy la marcha de la enfermedad es progresiva, el conejo se alivia rápidamente de todos los síntomas, muchas veces pocos días después de haber presentado síntomas alarmantes. En qué consiste esa diferencia en la patología de esos dos animales? El examen microscópico y sobre todo serológico de la sangre nos dá una contestación muy sencilla. En la sangre del cuy las espiroquetas abundan casi durante toda la enfermedad, disminuyendo raras veces considerablemente hacia el fin del padecimiento. En el conejo la sangre contiene muy escasas espiroquetas desde el principio de la enfermedad y esas desaparecen paulatinamente por completo. Tan escasas están siempre en la sangre de ese animal que solamente pueden ser demostrados por medio de inoculación de sangre en el cuy u otro animal susceptible. Al paso que los gérmenes desaparecen de la sangre del conejo anticuerpos espiroquetocidas hacen su entrada, o mejor dicho la desaparición de los gérmenes se debe a la aparición de esos anticuerpos. La cantidad de ellos aumenta rápidamente hasta alcanzar el suero sanguíneo un título espiroquetocida de 1 x 50 hasta 1 x 100 en muchos animales para bajar paulatinamente durante un lapso de muchos meses sin desaparecer sin embargo por completo. He observado conejos que todavía un año después de la inoculación presentaban un título

espiroquetizada de 1 x 5 y 1 x 10 de su suero sanguíneo. A esos anticuerpos debe el conejo su salvación, mientras que el *cuy* que no produce tales anticuerpos en cantidad suficiente sucumbe a la infección. Esa comparación entre la marcha clínica del *cuy* que no produce anticuerpos humorales perceptibles y el conejo que los produce en abundancia nos da una demostración lúcida del valor de los anticuerpos de la sangre que son algo más que productos accidentales de valor secundario a que los quiere degradar Besredka últimamente, explicando la inmunidad con una desensibilización de los tejidos susceptibles.

La piel del *cuy* por ejemplo se muestra completamente refractaria a una inoculación casi en el momento en que aparece el chancro producido por la primera inoculación.

La piel está desensibilizada, diría Besredka, por su antivirüs. Eso suena muy plausible. Pero cómo se explica que el pobre *cuy* se muera? Acaso porque el antivirüs no es capaz de desensibilizar los otros tejidos del *cuy* mientras que en el conejo desensibiliza todos los órganos, salvándole de la suerte del *cuy*? Permitidme señores Académicos que aproveche la oportunidad que bondadosamente me habéis ofrecido, de desarrollar delante de vosotros algunas ideas sobre la inmunidad adquirida que se han cristalizado durante mis experimentos con la espiroqueta de Futaki.

Dos leyes fundamentales —a mi modo de ver— se han presentado en el curso de esos estudios. Primero: *Los anticuerpos autógenos no son capaces de pasar la pared de los vasos sanguíneos intactos.*

Segundo: *Una inmunidad adquirida duradera es sostenida por una infección latente duradera.*

Voy a relatar en breves palabras los experimentos que me hicieron llegar a tales conclusiones. Si se extirpan a un conejo cuya sangre tiene un alto título de anticuerpos espiroquetizados, los linfo-ganglios axilares o pectorales tomando precaución para evitar una hemorragia dentro de la glándula, y se la implanta a un *cuy*, ese animal contrae la enfermedad y muere de ella. Al principio pensó que se trataba de espiroquetas seroresistentes, porque me parecía muy extraño que un animal cuyo suero sanguíneo mata y disuelve las espiroquetas de otro animal, conserve esos gérmenes vivos y virulentos dentro de sus propios tejidos. Pero otros experimentos me convencían de que esa explicación era errónea. Extirpé un ganglio linfático axilar y lo corté en dos pedazos iguales, la mitad implanté en un *cuy*, de la otra mitad hice una emulsión triturándola con el suero del conejo al cual fué extirpado y lo inyecté subcutáneamente a otro *cuy*. El primer *cuy* se enfermó mientras que el otro quedó bueno y sano. Ese experimento demuestra claramente que las espiroquetas virulentas del ganglio linfático no eran sero resistentes, sino que sucumbieron con la misma facilidad que los

gérmenes de otro animal a la acción espiroqueticida del suero del conejo inmune. El experimento demuestra también que la persistencia de gérmenes virulentos dentro del ganglio linfático, no se debía a una propiedad neutralizante del tejido linfático porque la mezcla de suero inmunizante y ganglio linfático ya no era infectante. La única explicación es que los anticuerpos circulando en la sangre del conejo no eran capaces de pasar la pared de los capilares del linfo-ganglio. Pero si esos anticuerpos no eran capaces de pasar las paredes de los vasos, era de esperar que las espiroquetas quedasen indefinidamente depositadas en los tejidos. Eso es en realidad así. Pude infectar cuyes con ganglios linfáticos y pedacitos de piel todavía un año después de que todos los síntomas de la enfermedad habían desaparecido. El suero sanguíneo de esos conejos todavía tuvo propiedades espiroquetidas aunque a título muy bajo. Se ve claramente que esos animales inmunes todavía eran portadores de gérmenes dentro de sus tejidos.

En otros experimentos traté de esterilizar los conejos con Neosalvarsán y Albert 102 para ver si los anticuerpos desaparecían con el tratamiento y si esa desaparición de los anticuerpos era seguida de una nueva susceptibilidad de los animales. En realidad logré por un tratamiento prolongado esterilizar los tejidos de animales recién infectados, los anticuerpos desaparecían paulatinamente de la sangre y al cabo de algunos meses los animales de una segunda infección.

Esos experimentos demuestran que la inmunidad y la producción de anticuerpos depende de depósitos de antígeno dentro de los tejidos y de que la inmunidad debe desaparecer al mismo tiempo o poco tiempo después de que esos depósitos de antígeno hayan desaparecido.

No tengo personalmente la menor duda de que lo mismo pasa en estados de inmunidad producidos por antígenos no organizados, albúmina extraña, venenos de animales y toxinas.

H. MOOSER.

Sobre la Enfermedad Producida por Mordedura de Rata (Sodoku) (*)

POR EL DR. HERMANN MOOSER

pronunciado y de un bazo bastante crecido. La grasa subcutánea ha desaparecido por completo dejando un tejido edematoso de color moreno sucio. La musculatura está pálida y seca y presenta a veces una degeneración hialina. En los pulmones se encuentran a menudo hemorragias puntiformes frescas y manchitas morenas, que indican hemorragias antiguas.

EXAMEN MICROSCOPICO

El examen microscópico de las lesiones de la piel de cuyes y conejos, revela semejanza con lesiones producidas por el treponema pallidum. Empezia por un edema acompañado de una abundante emigración de leucocitos polinucleares. Los endotelios vasculares están hinchados; las paredes de muchos vasos de menor calibre están densamente infiltrados por leucocitos y linfocitos y su permeabilidad patológica se manifiesta no solamente por una extravasación de suero y plasma sino también de glóbulos rojos. El edema del tejido es substituído pronto por un tejido de granulación y a los leucocitos polinucleares se asocian de día en día en número más crecido linfocitos, plasma-células y leucocitos endoteliales. En lesiones que han durado ya algún tiempo se pueden encontrar, no rara vez, nódulos miliares y submiliares compuestos por celdillas epitelioides. Estos nódulos son indistinguibles de formaciones gomatosas miliares máxime cuando se encuentran celdillas grandes de Langhans dentro del tejido de granulación. En los órganos internos se encuentran infiltraciones perivasculares de linfocitos, plasma-células, celdillas endoteliales y raros leucocitos polinucleares, neutrófilos y eosinófilos. En la pulpa del bazo sobre todo de los cuyes existe una proliferación muy abundante de celdillas endoteliales mezcladas con

(*) N. de la R. Esta parte del presente trabajo, cuya publicación se hizo en el número anterior, fué enviada cuando ya había sido impreso; por esto, y para completarlo, aparece en este número.

linfocitos, plasma-células, polinucleares neutrófilos y eosinófilos y casi siempre hay un aumento franco de normoblastos. Las celdillas endoteliales de los sinuses y las celdillas endoteliales proliferadas revelan una fagocitosis muy marcada de debris nuclear, de leucocitos y de eritrocitos; gran cantidad de hemociderina se encuentra depositada fuera de esos elementos celulares.

En los ganglios linfáticos el exámen histológico revela una hiperplasia y una proliferación de los endotelios de los sinuses.

El órgano que parece más susceptible a una infección por el *Treponema* de Futaki es el testículo de los conejos. Por la circunstancia que no examiné ese órgano en una fecha temprana de la infección generalizada del conejo, no puedo decir exactamente cuales son los primeros cambios histológicos que se manifiestan. En los animales que murieron en pleno desarrollo de la enfermedad o que fueron sacrificados durante la enfermedad para su exámen histológico se encontró invariablemente una orquitis intersticial muy pronunciada. El estroma intertubular delgado se encuentra reemplazado por un tejido de granulación abundante formado por fibroblastos, linfocitos, celdillas endoteliales y gran cantidad de capilares sanguíneos. Abundantes fibrillas colagógenas neoformadas indican una tendencia a la fibrosis. La túnica albugínea se encuentra engrosada e infiltrada por linfocitos y plasma-células agrupadas especialmente al rededor de vasos chicos. El revestimiento epitelial de muchos túbulos glandulares ha desaparecido casi por completo y las luces se encuentran ocupadas por un exudado mucoso y celdillas epiteliales descamadas las cuales revelan una kariolisis y kariorexis más o menos completa. Muchos túbulos están completamente reemplazados por ese tejido de granulación.

Las espiroquetas no desaparecen de la sangre durante toda la enfermedad y se pueden encontrar en todos los órganos, sobre todo en los ganglios linfáticos, y en la córnea si el animal padeció de queratitis. El hecho de que encontré la espiroqueta repetidas veces en la secreción conjuntival me hizo pensar que la transmisión por mordedura se hace por conducto de las lágrimas. Nunca se puede encontrar el gérmen en la saliva de los animales y pensé que pasa del conducto naso-lacrimal a la cavidad nasal, por donde puede llegar al labio bífido superior de los roedores y ser inoculado en la herida durante la mordedura. Experimentos hechos con cuyes y ratas parecen haber confirmado esta hipótesis.