

CONTRIBUCIÓ A L'ESTUDI
DEL LEUCOCYTOZOOM SYPHILIS
DE MC DONAGH

per
J. PEYRÍ

(NOTA PREVIA)

Abans de la descoberta de Schaundinn i Hoffmann (1905) hi havia ja precedents d'un protiste com a causant de la sífilis, Renè Héraud, Bordet i el mateix Siegel, el treball del qual fou la causa de la troballa de Schaundinn.

D'altra part, el mateix Hoffmann, com Prowazek, han vist cossos circulars, el primer especialment en la melsa dels heredo-sifilítics; més tard Krystalowicz i Siedlecki han descrit un desenrotllo sexual en el sí del qual troben cossos nuclears curts i espessos que són mirats com a macrogametes i se converteixen, per un procés de divisió, en microgametes.

Contra'l criteri d'atribuir totes les lesions sifilítiques a l'acció patògena exclusiva de l'espироquet hi havia ja fets ben definits que s'hi oposaven. Entre aquests, alguns han servit a Mc Donagh com a punt d'orientació de la part crítica del seu treball; al nostre entendre es poden resumir en els següents:

I.^{er} *La llarga incubació*; si fos sols l'espироquete, aquesta

seria d'hores o de pocs dies, com la del xancre tou, com la de la difteria, el còlera, la gonorrea. La llarga incubació de la sífilis fa pensar que és malaltia per protozoari, el cicle evolutiu del qual deu recórrers abans de manifestar-se.

2.^{on} *Les reviviscències intermitents* propies de la sífilis i que sols altres malalties de protozoaris, com el paludisme per exemple, presenten.

3.^{er} *Els resultats del tractament*, salvarsànic sobre tot, que escombren literalment d'espiroquetes l'economia i no obstant el malalt no's cura. La febre recurrent i el yaws se curen amb una o dues injeccions de salvarsàn perquè són exclusivament espirilosis; la sífilis, en aquest sentit, s'assembla més a les tripanosomiasis, que són malalties a protozoaris.

4.^{rt} *La no divisió dels espiroquets*; si és sols l'espiroquet la causa de la sífilis, en les lesions en plena evolució s'haurien de trobar senyals evidents i abundants d'aquesta divisió; ans al contrari, és sabut que s'ha disputat molt temps sobre la divisió i la majoria creiem que l'espiroquet no's divideix perquè ni en l'examen en viu ni en les preparacions seques o tallades histològiques no's veuen senyals de divisió; raó per a pensar que l'espiroquet és una forma final d'un protozoari que tindrà altre modo de dividir-se (1). També és fòra de dubte que el que's creien espores no són sinó grans leucocitaris.

5.^e *La morfologia i distribució* de l'espiroquet a les lesions primaries; qualsevol que guardi preparacions velles de xancre se'n podrà convèncer; se veuen, a més dels clàssics espiroquets, altres menuts, groixuts i de poques voltes i aquestes formes menudes són en agrupacions

(1) Es cert que en els cultius de Noguchi s'hi ha vist la divisió; amb tot una cosa és la vida parasitaria i altre es un cultiu, i el fet és que en la vida parasitaria és discutible la divisió.

estel·lars, com si tinguessin un fogar de formació. A més, nosaltres, que practiquem com a tractament abortiu l'extirpació del xancre prematurament (abans dels 15 dies), ens hem pogut convèncer de la major abundància d'aquestes formes en xancres joves i en alguns (controlats no obstant com a sífilítics pel Wassermann i per l'aspecte histològic de les lesions) l'absència absoluta d'espiroquets. D'altra part això no és un fet nou: se sab que hi ha xancres, si bé rars, en els quals no's troben espiroquets. ¿Com explicar en aquests casos la malaltia?

6.^e *La escassedat o falta absoluta* d'espiroquets a les sífilis agudes i el terciarisme. ¿Com és que la sífilis aguda que representa la forma més intensa de la malaltia i segle ha la més comú, són tan escassos o hi ha falta d'espiroquets? ¿Com és que en el terciarisme, la sífilis destructora, sífilis la morfologia de la qual representa lo típic, lo especial de la malaltia, hi falta o bé es troba en tan escassa quantitat l'agent causal? S'ha dit que l'escassedat d'espiroquets és la causa que aquests se comportin com el bacil de Koch o el de Hansen en les formes cròniques de tuberculosi i lepra on són menys abundants també; però — apart de què la comparació no és exacta, ja que hi ha formes cròniques de tuberculosi on els bacils abunden i lo mateix direm dels de lepra on abunden més els bacils als tubèrculs que a les taques que són les formes inicials — necessitem explicar el perquè del canvi de virulència amb l'escassedat, i d'aquí que tinguem d'enraonar d'energies o d'anafilaxies locals. I fins admetentho ¿com explicar els terciarismes en què falten i les sífilis galopants? Forçosament en un i altre cas deu ésser present el germe de la sífilis, ja que són contagiants i ja que corren una marxa ben definida, cíclica, per més detalls, com totes les malalties infeccioses locals. Aquest germe serà, doncs, una altra fase del treponema, un altre moment de la vida del protozoari.

Apoiant-se en alguns d'aquests arguments, Mc Donagh buscà el protozoari, i després de temps de busca, publicà el seu primer treball creient haver trobat que el paràsit de la sífilis és un *leucocitozoari*, que denomina *Leucocytozoon siphilis*, de la classe *esporozoaris*, subclasse *telosporidia* i ordre *coccidies*; el treponema no seria sinó la gameta mascle d'aquest leucocitozoari (1).

El cicle esquematitzant sa descripció l'explica com segueix:

I. Comença el cicle un grànul infectiu o siga un esporozoit que, caminant, arriba a una cèl·lula i hi entra: aquesta cèl·lula és sempre un gros mononuclear. Entrat l'espore, queda quiet i augmenta de volum degenerant el protoplasma, que forma un envoltori al seu voltant augmentant de volum tot plegat; el nucli queda íntegre però arreconat a la periferia de la cèl·lula.

II. L'esporozoit, si no's divideix, segueix el cicle mascle. Si's divideix, cada meitat recorre un cicle diferent; l'una el mascle i l'altra el femella, sembla que abandonant la cèl·lula que fins aleshores li ha donat hostatge.

III a). L'ample espore que, engruixint-se, s'ha fet merozoit, segueix el *cicle sexual mascle*, vacuolissant-se i transformant-se per últim en capdell irregular, més espessat en unes parts que en altres i amb cossos petits més tingibles que el mateix capdell; aquest, que ve a ésser ultra-cel·lular ja que el protoplasma és degenerat, se romp en filaments curts, forts i ondulats que's van convertint en llargs, delicats i en tirabuixó: tal és l'*espiroqueta pàlida* de *Schaundinn*. S'escampen aleshores i — diu

(1) *British journal of Dermatology*. November-11-1912.

l'autor — no tenen més necessitats de divisió que les que té l'espermatozoide.

III *b*). El merozoit femella segueix el *cicle sexual femella*, se vacuolisa, com el mascle, i pren una forma circular, en el cercle apareixen quatre o cinc cossos piriformes, aquests acaben per fondre's com en mitja lluna després d'haver-se fet extra-cel·lulars, i la resta evoluciona fins a formar una massa esfèrica; això és, la femella adulta o macrogometa.

IV. La *fecundació* (1) en la segona comunicació, diu haver-la vista Mc Donagh: se veu, en la cèl·lula femella, agafat a un dels pols un cos tenyit fort, com una verruga, al pol oposat un o varis espiroquets entrant, els quals, després d'haver remogut la cèl·lula, desapareixen. El cos polar se va fent extra-cel·lular fins que queda lliure i ve a ésser la cromatina migrada en el pol superior mentres l'espiroquet entrat tenyeix profundament els cossos de l'altre pol.

En un pròxim estadi aquestes masses són transformades en masses més grosses profundament tenyides; tal és el *zigot*.

V. Les gametes femelles fertilitzades o zigots se divideixen en dues o en quatre que's col·loquen al costat de la circumferència del zigot, guardant tal disposició aquests *esporoblastes* fins que són lliurats de la cèl·lula.

VI. Cada *esporoblaste* se divideix en nombrosos *esporozoïts* que formen un quiste esporular, on, mirat en viu, se veuen els espores en moviment; per fi el quiste

(1) *British journal of Dermatology. Januar-1913.*

esporular reventa i deixa lliures els espores, que començaran el cicle asexual altre cop.

La tècnica de què s'ha valgut per a la demostració ha sigut l'ultra-microscòpica o tenyit amb blau de metilèn-bòrax en preparacions extemporànies per l'observació *viva*. Per frotis fixos, el Giemsa, i per tallades, el vert metil amb pironina, o sia l'Unna-Papanheim. Darreament l'autor recomana per a les tallades el Giemsa, previa fixació amb alcohol sublimat i tractament previ amb solució Lugol i thiosulfat sòdic.

Els cossos amb els quals és possible equivocar-se són els següents:

1.^{er} Alguns cossos que's tenyeixen en fosc com els esporozoïts i que, com ells, són mòbils, però més menuts.

2.^{on} Cossos circulars de 1 a 7 micres poden ésser trobats en qualsevolga glàndula inflamada, ressemblant-se a la gameta femella, però poden distingir-se bé pel fet de què no contenen cromatina ben diferenciada i les masses tenyides són perifèriques, havent-n'hi alguna en mitja lluna. Aquests cossos circulars poden ésser tots tenyits en blau — linfocits — la periferia dels quals és ben tenyida, i quines formes petites seràn difícilment discernibles.

3.^{er} Les cèl·lules *endotelials* tenen el tenyit sols intens a la periferia i el nucli filamentós i finament tenyit, se distingirà dels cossos específics — elements protozoàsis — tenyits en rosa-clar els elements protozoaris, i en els quals perifèricament se pot veure el nucli fortament tenyit; a més, el protozoari porta sovint un granul perifèric.

4.^{rt} Els *plasmazellen* poden semblar les formes amb zigots, però amb la pironina no és possible la confusió, puix se veu tot el protoplasma uniformement tenyit en roig i el nucli blau, mentres els cossos sifílítics

tenyits en rosa-clar presentan el protoplasma del protozoari tenyit en rosa-fosc.

5.^e Els glòbuls rojos que contenen alguns filaments cromàtics poden confondre's amb la gameta femella, però no's pot afirmar mai que's tracti d'una gameta si no's troben cossos en creixent.

Nostre material ha sigut dotze ganglis de diferents malalts afectes de sífilis secundaries, tractats uns, sense tractar altres; xancres en nombre de cinc, de diferent edat, des de quatre fins a vint dies des de l'aparició; dues lesions terciaries específiques.

A més, ganglis de conills infectats per la vulva, ja que en les comunicacions de l'autor no's parla de la presència d'aquests elements en la sífilis experimental i és necessari, per a demostrar el valor etiològic dels cossos trobats per Mac Donagh, la demostració d'aquests en la sífilis experimental.

Nosaltres, en les preparacions fresques de suc de gangli, tenyides amb blau metilèn-bòrax o sense tenyir, vistes a l'il·luminació de fons fosc, hem vist clarament i no difícilment els esporoquistes ben distintos — no confondibles amb leucocits, donada la forma i sa disposició perifèrica — hem vist esporozoits en relativa abundància i de la gruixaria de 2 micres o més de les dues formes arronyonades i rodona — no confondibles amb altres grànuls protoplasmàtics que no prenen el blau i que són més menuts i irregulars que els esporozoits; aquests elements són en relativa abundància en tots els ganglis, però sobre tot nosaltres diríem que en els individus salvansats l'abundància era major, com si, en realitat, després de la mort de les gametes mascles els zigots fessin un esforç i acceleressin la divisió per a constituir una nova generació de leucocytozoons. L'abundància d'aquests elements fa que sigui força més fàcil trobar-los i demos-

trar-los que els espiroquets, pel qual motiu creïem nosaltres que en el futur serà procediment d'elecció diagnòstica la busca en la forma abans indicada.

Menys nombrosos, però ben distintos, hem vist elements de la fase asexual amb l'espore enquistat intraleucocitari amb sos nuclis perifèricament situats, ben tenyits i ben distintos; les formes que nosaltres no hem vist clares, potser per les facilitats que hi ha de confondre-les amb les cèl·lules epitelials i amb els plasmazellen, són els elements del cicle sexual, els primers temps de la gameta mascle i femella.

En les *preparacions seques* tenyides amb el Giemsa-Romanowsky es veuen menys bé les formes esporulades i els zigots; en canvi, és rar, però aquí he pogut observar les formes del cicle asexual sense poder precisar els detalls d'evolució que senyala Mac Donagh, o sia la conversió del merozoït en espiroquet, passant per l'intermedi de capdell.

En les *tallades tenyides* amb l'Unna-Papanheim (verd de metilpironina) ressalten els protozoaris per les propietats acidòfiles de son protoplasma, que fan que's tenyeixin de vermell per la pironina, rebutjant la part basiófila del reactiu; així, en mig dels protoplasmes rojos dels plasmazellen, que's veuen amb son nucli blau, i els nuclis grossos de cèl·lules epitelials mal tenyits de blau i amb vora roja de protoplasma, destaquen els leucocytocoon. Nosaltres donariem la guia següent per a orientar-se en les preparacions: 1.^{er} Cercar els centres del gangli. 2.^{on} Cercar el tombant dels vasos inflamats i els llocs on abundin els plasmazellen. 3.^{er} Escollir els nuclis espessits dels elements cavernosos del gangli, si aquest està en període *medular* o els fogars caseosos i perivasculars, sobre tot al voltant del sí marginal, perquè aquests punts són on se troben els protozoaris.

Nosaltres hi hem pogut veure les següents formes:

esporoquiste sencer i romput, *zigots*, elements de la fase asexual, escassos, però clars; gametes que jo definiria com a gametes femelles fecondades i que donarien explicació de les formes entre la gameta femella i les formacions de *zigots*, les quals se troben a faltar en les descripcions i dibuixos de Mac Donagh.

Qualsevolga que hagi sigut la forma de tenyit, diem que són més abundants en els ganglis en meduliació que els en període caseós.

Nosaltres hem vist aquests elements: la forma esporulada en els ganglis de conill infectat per frotis de ganglis malalts. Això és una de les proves que falten en les descripcions fins ara fetes per l'autor, per a donar com a causa de la sífilis aquest leucoprotiste.

Fem constar de tots modos que enumerem elements, però que a nosaltres ens falten llaços d'unió per explicar la existencia de les dues fases, sexual i asexual, tal com ho vol Mc. Donagh.

Nosaltres assegurem més la existencia d'una esquizogonia i la d'una esporulació intermitja; ens falten per lligar un i altre cicle, i ens atreviríem potser a parlar d'una simultaneïtat d'una heterogomia amb una autogomia, que explicaria les formes que Donagh dona com de fase sexual.

Naturalment, doncs, cab pensar que al menys l'espíroquet no és el causant absolut de totes les lesions específiques, que aquests cossos que's troben en els ganglis seràn els causants d'algunes i qui sab si de la totalitat de les produccions específiques, puix podria ésser molt bé que l'espíroquet no significués sinó l'existencia d'un període d'activitat sexual del protozoiari i no influencís ni directa ni per les toxi-albúmines que podés segregar; fa pensar això que la mort de masses enormes d'espíroquets pel salvarsàn, per exemple, produeix, per les endotoxines

lliurades, fenòmens mortals d'intoxicació brusca, però no lesions sifilítiques; la reacció d'Herxheimer, que produeix el mateix fet de la mort de quantitat d'espíroquets, no fa sinó produir una acció irritant transitoria sobre lesions ja preexistents.

Quina sigui la relació de la forma de les lesions amb les fases del protozoari és cosa que resta averiguar, i per nostra part serà objecte de nostra segona comunicació, puix ens proposem demostrar una manera nova d'interpretació del terciarisme.

A més, les recidives s'expliquen ja des d'ara ben clarament, i les mateixes reaccions serològiques des del Wassermann als fets d'al·lèrgia i de *halb-immunitat* s'aclareixen, sabent, referent al Wassermann, que hi ha una important destrucció i fusió de leucocits i, en conseqüència, lliberació de nucli-albúmines i lecitines i, com a fets d'immunitats i hipersensibilitats locals, la semblança amb les altres malalties de citozoaris.

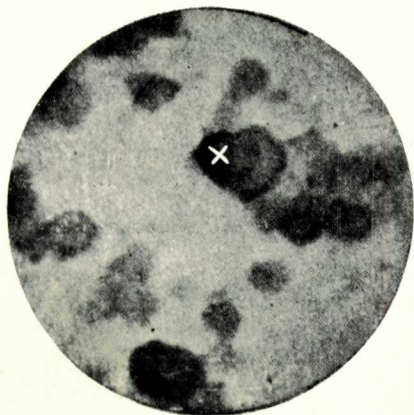
Arguments poden aixecar-se contra'ls fets o, millor, l'interpretació dels fets de Donagh comprovats per nosaltres.

Si en realitat els cultius de Donagh, de Mühlens, de Scherezewsky, de Hoffmann se reproduïxen indefinidament i no són fets de prolongació vital de les gametes fecundades, el cicle tal com el pensa Donagh no seria cert; quan menys *in vitro* les coses apareixerien més simplificades. Potser les dues maneres de reproduir-se per auto i per heterogomia que nosaltres creiem hi ha en la vida parasitaria, *in vitro* quedaràn reduïdes a un mecanisme senzill de divisió asexual o potser d'autogomia.

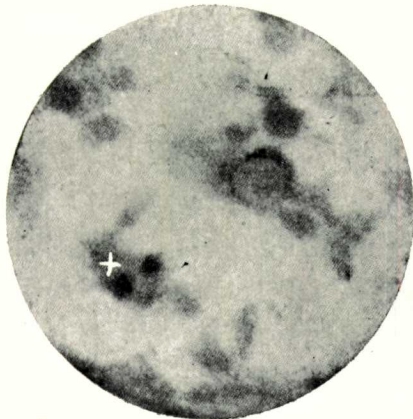
Un segon argument: si nosaltres no haguéssim observat la mobilitat dels esporozoïts tan clara i evident, l'imatge en les preparacions fixes podria interpretar-se com a cromolisis cel·lular, tan persistentment observada en inflamacions i neoplasias.

DIFERENTS FORMES EVOLUTIVES DEL LEUCOCYTOZOON SYPHILIS

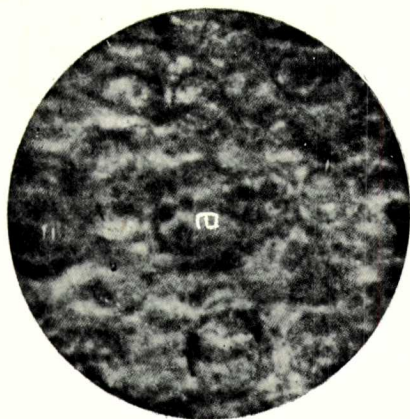
J. Peyri.



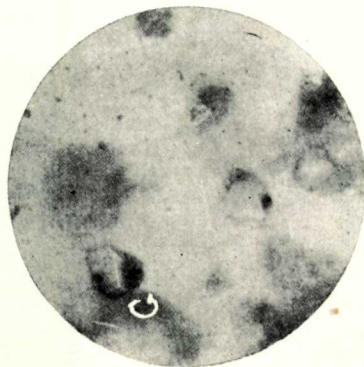
1. — Frotis; trofozoit.



2. — Frotis; trofozoit dividit.



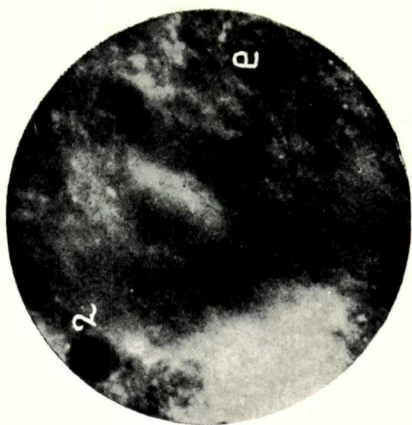
3. — In vivo; esporoquist.



4. — Frotis; gameta mascle i leucocits.



5. — In vivo; esporoblast.



6. — In vivo; zigot i esporoblast.

Deixant, doncs, per a nostra segona comunicació:
I. L'ampliació de les troballes en la sífilis experimental;
II. Les relacions amb el terciarisme, i III, les relacions entre les incubacions i períodes de floració i les fases del protozoari, donarem en aquesta les següents conclusions:

1.^a Que hem trobat quasi bé totes les formes que descriu Mc Donagh d'un leucocitozoari com a paràsit de la sífilis, l'evolució del qual produeix una gameta mascle, que és el treponema o espiroquet. No obstant, nosaltres sols assegurem una esquizogonia.

2.^a Que des d'ara constitueix la troballa un procediment diagnòstic més senzill i més constant que la busca de l'espiroquet.

3.^a Que serveix per a interpretar les reaccions serològiques de la sífilis millor i més racionalment que fins ara.

4.^a Que nosaltres l'hem trobat en la sífilis experimental, amb lo qual acaba de quedar demostrat ésser l'agent patogen de la sífilis.

Clínica de Dermatologia, Facultat de Medicina.